

Ringschlußreaktionen über Arine

Horst König



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555227_0078

RINGSCHLUSSREAKTIONEN ÜBER ARINE

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Ludwig-Maximilians-Universität

München



vorgelegt

von

Horst König

aus

Reichenberg / Sudetenland

Dezember 1958

Berichterstatter: Prof. Dr. R. Huisgen

Tag der mündlichen Prüfung: 20. JAN. 1959

Meiner lieben Mutter
und dem Andenken meines Vaters

Die vorliegende Arbeit wurde auf Anregung und unter Leitung von

Herrn Prof. Dr. R. Huisgen

im Institut für Organische Chemie der Universität München in der Zeit von Januar 1956 bis Oktober 1958 ausgeführt.

Für stete Förderung und jederzeit freundlich gewährten Rat möchte ich meinem hochverehrten Lehrer herzlich danken.

Dem Bayerischen Staat schulde ich Dank für die Gewährung des „Stipendiums für besonders begabte Abiturienten“, dem Fonds der Chemischen Industrie für eine Studienbeihilfe.

Frl. N. Bleeker trug wesentlich zum Gelingen der kinetischen Messungen bei; Frl. I. Ziegler, Frl. E. Aniser und Herr H. Huber halfen bei der Infrarot-Spektroskopie, Herr H. Schulz und Frl. S. Hohenleitner führten die Mikroanalysen aus. Ihnen allen gilt mein Dank.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
<u>A. Theoretischer Teil</u>	
<u>I. Einleitung</u>	1
a) Umlagerungen bei nucleophilen aromatischen Substitutionen	2
b) Das Arin als Zwischenstufe	2
c) Der Chemismus der Arinbildung	7
d) Additionen an Arine	8
<u>II. Problemstellung</u>	9
<u>III. Intramolekulare Aminierungen</u>	9
a) Cyclisierungen zu N-Methyl-2, 3-dihydroindol und 2, 3-Dihydroindol	9
b) Cyclisierungen zu N-Methyl-tetrahydrochinolin	15
c) Kinetische Messungen	17
d) Weitere Ringschlussreaktionen	21
1) N-Phenyl-1, 2, 3, 4-tetrahydrochinolin	21
2) N-Methyl-pheninorpholin	23
3) N, N'-Dimethyl-tetrahydrochinoxalin	25
4) N, N'-Dimethyl-indazolin	26
5) N-Methyl-1-aza-2, 3-benzo-cycloocten-(2)	26
6) Versuch zur Cyclisierung von N-Methyl-12-(m-chlorphenyl)-n-dodecylamin-(1)	27
e) Zusammenfassung	28
<u>B. Experimenteller Teil</u>	
<u>I. Darstellung der Ausgangssubstanzen und Vergleichspräparate</u>	29
1. N-Methyl-2-(m-chlorphenyl)-äthylamin	29
2. N-Methyl-2-(o-chlorphenyl)-äthylamin	30
3. N-Methyl-3-(m-chlorphenyl)-propylamin	31
4. N-Methyl-3-(o-chlorphenyl)-propylamin	32
5. N-Methyl-2, 3-dihydroindol	32
6. N-Methyl-2-phenyl-äthylamin	33
7. N-Methyl-3-phenyl-propylamin	33
8. N-Methyl-1, 2, 3, 4-tetrahydrochinolin	33
9. 2, 3-Dihydroindol	33
10. N-(3-(m-Chlorphenyl)-propyl)-anilin	33
11. N-(3-(o-Chlorphenyl)-propyl)-anilin	34
12. N-Phenyl-1, 2, 3, 4-tetrahydro-chinolin	35
13. N-Methyl-2-(m-bromphenoxy)-äthylamin	36

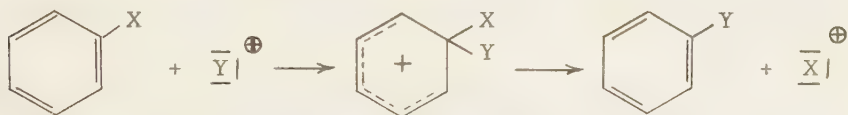
	Seite
14. N-Methyl-2-(m-chlorphenoxy)-äthylamin	37
15. N-Methyl-2-(o-chlorphenoxy)-äthylamin	37
16. N-Phenyl-2-(m-bromphenoxy)-äthylamin	37
17. N-Methyl-phenmorpholin	38
18. N-(m-Chlorphenyl)-N, N'-dimethyl-äthylendiamin . .	38
19. 1, 4-Dimethyl-1, 2, 3, 4-tetrahydrochinoxalin	39
20. 1-(m-Chlorbenzyl)-1, 2-dimethylhydrazin	39
21. N, N'-Dimethyl-indazolin	40
22. N-Methyl-5-(m-chlorphenyl)-n-pentylamin-(1)	40
23. 1-Methyl-1-aza-2, 3-benzo-cycloocten-(2)	42
24. N-Methyl-12-(m-chlorphenyl)-dodecylamin-(1)	42
25. 1, 2, 3, 4-Benzo-5-methyl-5-aza-cycloheptedeca-1, 3-dien.	44
II. Cyclisierungen	44
A. Allgemeine Arbeitstechnik	44
1. Reaktionen mit Phenyl-lithium	44
2. Reaktionen mit Alkali-amid	46
B. Kinetische Messungen	46
C. Ausführung der Infrarotanalysen	48
D. Ringschlussreaktionen	49
1. N-Methyl-indolin	49
2. Indolin	51
3. Kairolin	51
4. N-Phenyl-tetrahydro-chinolin	51
5. N-Methyl-phenmorpholin	52
6. Versuch zur Cyclisierung von N-Phenyl-2-(m-bromphenoxy)-äthylamin	53
7. N, N'-Dimethyl-tetrahydro-chinoxalin	54
8. N, N'-Dimethyl-indazolin	54
9. N-Methyl-1-aza-2, 3-benzo-cycloocten-(2)	55
10. Versuche zur Cyclisierung von N-Methyl-12-(m-chlorphenyl)-n-dodecylamin-(1)	56

A. THEORETISCHER TEIL

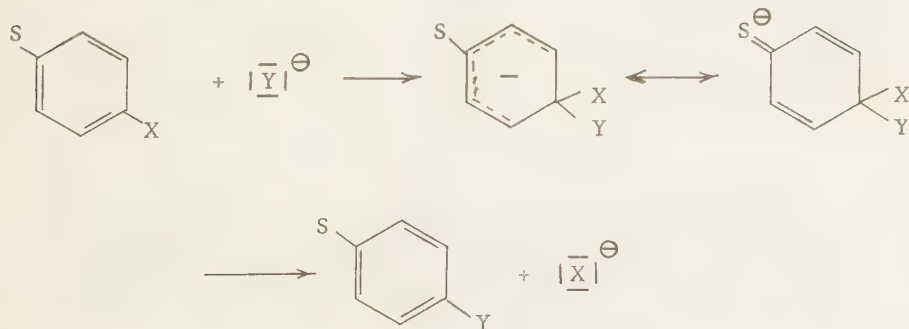
I. Einleitung

Unter den Substitutionsreaktionen am aromatischen Kern erlangten einige, so z. B. Nitrierung, Bromierung und Azokupplung wegen ihrer leichten Durchführbarkeit schon früh überragende technische Bedeutung. Im Wechselspiel führten industrielle Anforderung und Forschung zu ungewöhnlich guter Kenntnis ihres Verlaufs:

Ein elektrophiles Agens Y lagert sich an den Kern an, der den valenzmässigen Ausnahmezustand des Carboniumions durch Mesomerie zu stabilisieren vermag und nach Austritt des früheren Partners X unter Zurücklassung der Bindungselektronen den aromatischen Zustand zurückgewinnt.



Die Neigung des Benzolkerns, ein nucleophiles Teilchen Y mit freiem Elektronenpaar anzulagern und in der additiven Zwischenstufe eine Anionladung zu tragen, ist weit geringer. Die Substitution gelingt erst dann leicht, wenn eine zum Eintrittsort o- oder p-ständige Gruppe S die negative Ladung durch Entfaltung ihres mesomeren Effektes zu übernehmen vermag.

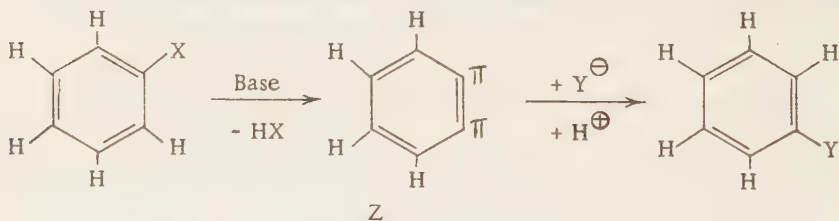


In besonders günstigen Fällen gelingt sogar die Isolierung der Zwischenstufe (J. MEISENHEIMER ¹⁾). Abgabe von X mit dem bindenden Elektronenpaar bedeutet Rückkehr zum aromatischen System.

Es nimmt daher nicht wunder, dass z. B. die grosstechnisch geübten Verfahren des Druck-Phenolprozesses und der Sulfonatschmelze vergleichsweise brutale Bedingungen erfordern, während im 2,4-Dinitrochlorbenzol der Einfluss der beiden Nitrogruppen leichten Ersatz des Chlors ermöglicht.

Bei der Reaktion nichtaktivierter Halogenaromaten mit starken Basen tritt überraschenderweise häufig der neue Substituent in o-Stellung zum scheidenden ein, oder normales und Umlagerungsprodukt entstehen gleichzeitig. (Eine Reihe solcher Verstösse gegen das Prinzip der maximalen Strukturhaltung wurden von BUNNETT und ZAHLE als Cinesubstitutionen ²⁾ zusammengefasst; vergl. Tab. 1). Da die naheliegende Erklärung einer Isomerisierung von Ausgangsmaterial oder Reaktionsprodukten experimentell ausgeschlossen werden konnte, waren die Umlagerungserscheinungen unvereinbar mit dem oben skizzierten Mechanismus. Sie veranlassten zwei Arbeitskreise fast gleichzeitig und unabhängig voneinander, einen grundlegend neuen Chemismus nucleophiler aromatischer Substitutionen dem klassischen additiven an die Seite zu stellen und durch systematische Versuche zu stützen:

Die einfache, aber zunächst kühn erscheinende Lösung liegt in der Annahme einer primären Abspaltung des Liganden X mit einem benachbarten Wasserstoffatom als HX unter Ausbildung einer Zwischenstufe Z, in der die beiden freigeordneten Positionen gleichberechtigt sind und die Anlagerung des Substituenten Y und eines Protons nach zwei Richtungen ermöglichen.



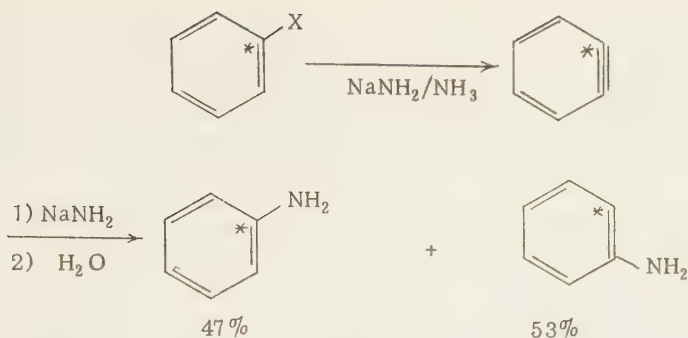
- 1) J. D. ROBERTS u. Mitarbeiter ³⁾ liessen Chlor-, Brom- und Jodbenzol-C₁¹⁴ mit Alkaliamid in flüssigem Ammoniak zu Anilin reagieren und schlossen aus der fast 50proz. Verteilung der Markierung auf Position 1 und 2 im Reaktionsprodukt auf eine bindungssymmetrische Zwischenstufe mit in den Benzölkern einbezogener Dreifachbindung, die sie benzyne nannten.

Tabelle I

Aryl-X	Reaktionsprodukte	Lit.	
NaNH ₂ in flüssigem Ammoniak			
o-Jodanisol	33% m-Anisidin	63	
o-Bromanisol	33% m-Anisidin		
o-Chloranisol	58% m-Anisidin		
2-Joddiphenyläther	22% 3-Aminodiphenyläther		
4-Joddibenzofuran	48% 3-Aminodibenzofuran		
4-Bromdibenzofuran	31% 3-Aminodibenzofuran		
4, 6-Dijoddibenzofuran	61% 3-Amino-6-Joddibenzofuran		
2-Joddibenzofuran	30% 2-Aminodibenzofuran		
2, 8-Dijoddibenzofuran	6% 2, 8-Diaminodibenzofuran		
4-Joddibenzothiophen	50% 3-Aminodibenzothiophen	64	
o-Bromthioanisol	45% m-Thioanisidin	65	
o-Bromphenylmethylsulfon	15% m-Aminophenylmethylsulfon		
o-Chlorbenzotrifluorid	52% m-Aminobenzotrifluorid	66	
m-Chlorbenzotrifluorid	35% m-Aminobenzotrifluorid		
KNH ₂ in flüssigem Ammoniak			
o-Chlorthioanisol	35% m-Thioanisidin	65	
1-Fluornaphthalin	- α -Naphthylamin β -	67	
1-Chlornaphthalin	2%		45%
1-Bromnaphthalin	2%		43%
1-Jodnaphthalin	1%		45%
2-Fluornaphthalin	11%		-
2-Chlornaphthalin	3%		49%
2-Bromnaphthalin	-		53%
2-Jodnaphthalin	3%		48%

Lithiumdiäthylamid in Äther

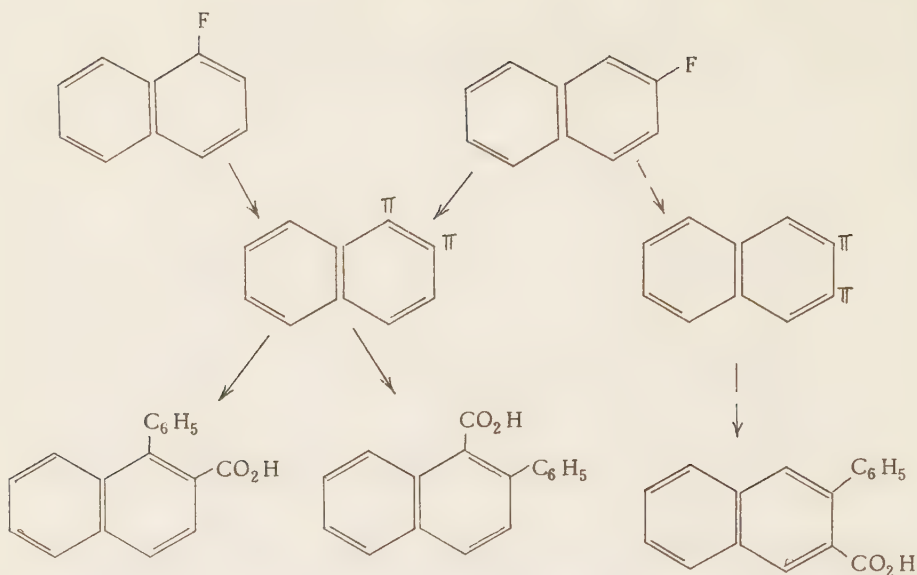
p-Bromanisol	34% N-Diäthyl-m- und p-anisidin	68
o-Jodanisol	N-Diäthyl-m-anisidin	16 a
1-Fluornaphthalin	40% N-Diäthyl-2-naphthylamin	
1-Chlornaphthalin	27% N-Diäthyl-2-naphthylamin	
1-Bromnaphthylamin	27% N-Diäthyl-2-naphthylamin	
o-Bromdimethylanilin	29% NEt ₂ - NMe ₂ - m-Phenylendiamin	69
Lithiumdimethylamid in Äther		
p-Bromphenyltriphenylsilan	NMe ₂ - m-Aminophenyltriphenylsilan	70
p-Toluidin bzw. Anilin + NaOH		
1-Chlornaphthalin	N-p-Toluidino-β-naphthylamin	22 b
1-Bromnaphthalin	N-Phenyl-β-naphthylamin	
Diphenylamin + Kaliumdiphenylamid		
Chlortoluole	N-Diphenyl-m-toluidin	22 c, d
Natriumamid in Piperidin		
1-Bromnaphthalin	α-Naphthyl-N-piperidin 32%	9 b
2-Bromnaphthalin	β-Naphthyl-N-piperidin 68%	
	β-Naphthyl-N-piperidin 74%	
	α-Naphthyl-N-piperidin 26%	
(Gesamtausbeute 85-95%)		



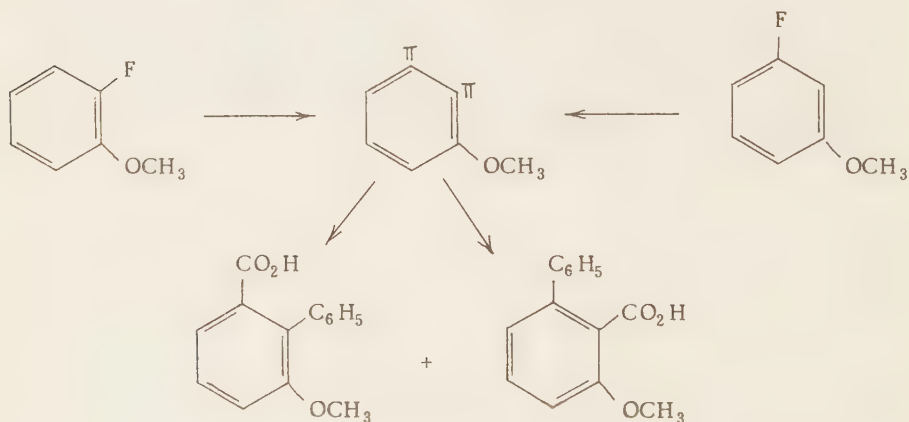
Die geringe Abweichung von 50% führten sie auf einen kinetischen Isotopen-effekt zurück.

In einer späteren Arbeit berichteten J. D. ROBERTS u. E. F. JENNY ⁴⁾ über die analog verlaufende Umsetzung von radiomarkiertem Fluorbenzol mit Phenyl-lithium zu Diphenyl.

2) R. HUISGEN u. H. RIST ⁵⁾ kennzeichneten die Kernpositionen durch Substituenten, wodurch natürlich die von ihnen Arin genannte Zwischenstufe die Symmetrie verliert. Ihr Nachweis gelang jedoch durch Einsatz isomerer Ausgangssubstanzen, aus deren gleichartigen Reaktionsprodukten auf eine gemeinsame Eliminierungs-Zwischenstufe geschlossen werden konnte. Um den Unterschied zu einer normalen Dreifachbindung zu verdeutlichen, wählten die Autoren ein neues Symbol für das Arin, das auch in der vorliegenden Arbeit beibehalten wird. Sie erhielten bei der Reaktion von Phenyl-lithium mit 1- bzw. 2-Fluornaphthalin und nachfolgender Carboxylierung ein Gemisch von Phenyl-naphtoesäuren, dessen Zusammensetzung für einen quantitativen Ablauf über die Naphth-ine spricht.

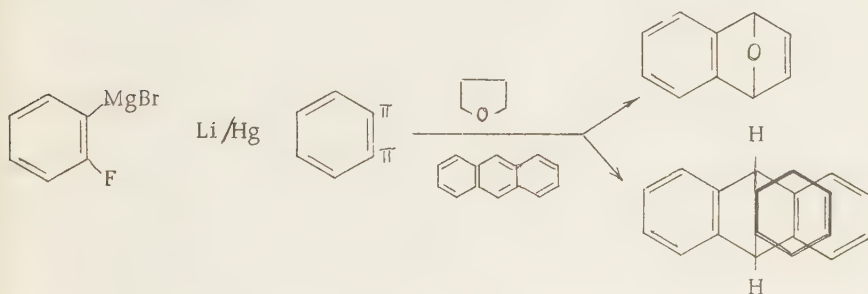


Entsprechend führten o- und m-Fluoranisol mit überschüssigem Phenyl-lithium und CO_2 zum gleichen Gemisch von 3-Methoxy-biphenyl-carbonsäure-(2) und 2-Methoxy-biphenyl-carbonsäure-(6) im Verhältnis 25:1.



Trotz anfänglicher Skepsis seitens der Fachwelt brachten die folgenden Jahre eine stürmische Entwicklung der Arinchemie.

G. WITTIG⁶ gelang es mit seinem Arbeitskreis, die von ihm als Dehydrobenzol bezeichnete Zwischenstufe aus o-Fluor-brombenzol mittels Lithium-amalgam oder Magnesium in Freiheit zu setzen und aufgrund ihres dienophilen Charakters mittels Furan zum 1,4-Dihydronaphthalin-endoxyd bzw. mittels Anthracen zum Triptycen abzufangen.

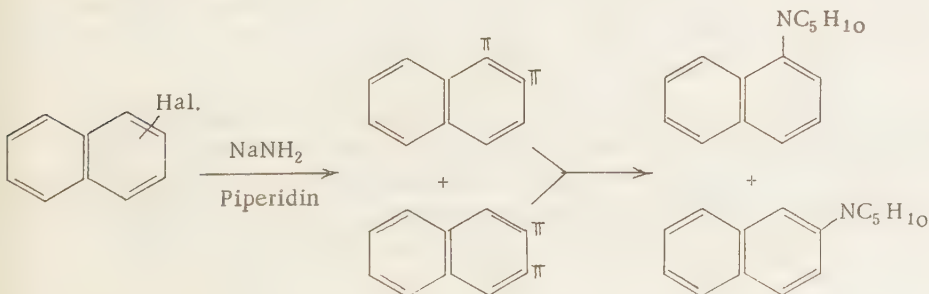


Bietet man keine Dienkomponente an, so geht das Benz-in Folgereaktionen zu Bi- oder Triphenylen ein.

A. LÜTTRINGHAUS u. D. AMBROS⁷⁾ vermochten aus den Nebenprodukten der alkalischen Chlorbenzol-Hydrolyse die gleichen Verbindungen zu isolieren, die auch aus Natriumphenyl und Diphenyläther entstehen. Sie schlossen daraus auf das Arin als Zwischenstufe dieser Reaktionen.

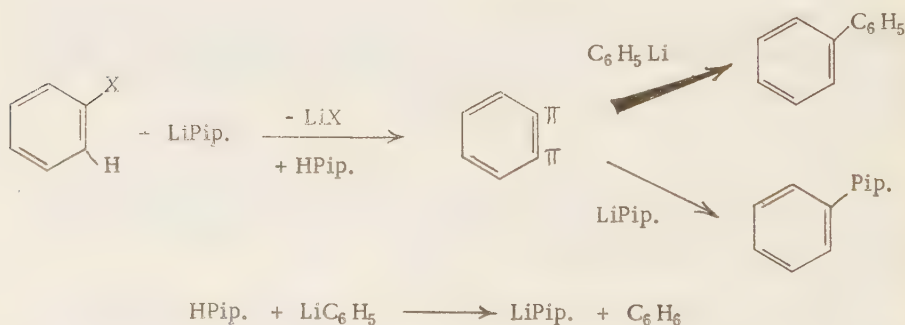
Tatsächlich stellten später ROBERTS u. BOTTINI⁸⁾ beim technischen Druck-Phenolprozess konkurrierende Eliminierungs- und Additionsmechanismen in Abhängigkeit von Temperatur und Alkalikonzentration fest. Den Nachweis führten sie wiederum durch Radiomarkierung.

BUNNETT u. BROTHERTON⁹⁾ untersuchten die Reaktion der acht Halogen-naphthaline bei Einwirkung von Natriumamid und Piperidin. Sie fanden auch hier das für die Naphthalinreihe typische Arin-Verhältnis (s.⁵⁾) im Isomerengemisch der Piperidino-naphthaline.



Beim 1-Fluor-naphthalin beobachteten die Autoren auch nucleophile Substitution ohne Eliminierung.

Die Konkurrenz von Additions- und Eliminierungsmechanismus zeigt eine beachtliche Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen und von der Natur der Halogenaromaten, wie R. HUISGEN, J. SAUER u. A. HAUSER ¹⁰⁾ durch Variation von Lösungsmittel und Base zeigen konnten. Die präparativen Ergebnisse erhielten in der kinetischen Verfolgung der Reaktionen eine wertvolle Ergänzung ¹¹⁾. Dabei erwies sich die Geschwindigkeit der Arinfreisetzung durchaus nicht proportional zur Basenstärke des attackierenden Agens. Lithium-phenyl z. B. reagiert mit Piperidin in einem Säure-Basen-Gleichgewicht nach Bronsted praktisch vollständig zu Benzol und Lithium-piperidid. Dennoch vermag die schwächere Base Lithium-piperidid das Arin 40-100mal schneller zu erzeugen! Den Autoren gelang aufgrund dieser Beobachtung der Beweis für den Zwischenstufencharakter des Arins: Setzt man nämlich zur siedenden Lösung von Phenyl-lithium und Halogenaromaten in Äther geringe Mengen an Lithium-piperidid, so steigt die Ausbeute an Phenylaromaten beträchtlich. Das in dieser Reaktion aktivere Piperidid setzt das Arin an Freiheit; bei der folgenden konkurrierenden Anlagerung trägt das im Überschuss vorhandene Phenyl-lithium den Sieg davon.

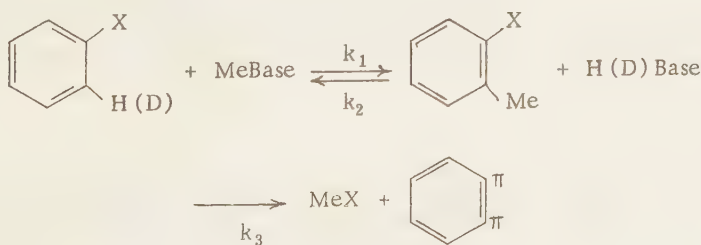


Bei dieser „katalytischen Phenylierung“ wird das Piperidin in geringerem Masse verbraucht, als es dem Massenwirkungseffekt entspricht. Würde die Reaktion lediglich einen Übergangszustand passieren, so müßten sich bereits alle Partner im Aktivierungskomplex befinden; die Reaktionsverzweigung im aktiven Zustand wird nur durch die Energiemulde einer Zwischenstufe verständlich.

Den referierten Arbeiten darf man Beweiskraft für die Existenz des Arins als Teilchen mit endlicher Lebensdauer beimessen. Es stellt nach unserer heutigen Anschauung ein weitgehend ungestörtes aromatisches System mit je einem weiteren π -Elektron an den freigewordenen Positionen dar. Die asymmetrischen Aufenthaltsräume dieses Elektronenpaares schliessen in der Kernebene einen

Winkel von 60° ein und bedingen daher nur eine schwache Bindung. Unveröffentlichte Versuche von W. Mack im hiesigen Institut befinden sich in Einklang mit dieser Vorstellung: Das 9, 10-Phenanthrin addiert bei der katalytischen Phenylisierung Lithium-phenyl und Lithium-piperidid im Verhältnis 10:1, während das Benz-in nur einen Faktor 3 aufweist. Aus röntgenspektroskopischen Messungen weiss man, dass die 9, 10-Bindung des Phenanthrens kürzer ist, als die normale Benzolbindung. Abnehmende Bindungslänge zwischen den beiden freien Zentren bedeutet aber stärkere Überlappung der π -Elektronen, also grössere Stabilität und damit auch Selektivität des Arins. Die Einwände gegen den stark gespannten Zustand des Arins lassen sich durch Hinweis auf den ähnlich verzerrten Cyclopropenring entkräften. INGOLD u. KING¹²⁾ fanden ausserdem in einem spektralen Anregungszustand des Acetylens ähnliche Winkel, wie sie das Benzol aufweist. Der physikalischen Untersuchung steht die grosse Reaktivität und somit extrem kleine Augenblickskonzentration des Arins im Reaktionsgemisch entgegen. Eine Anreicherung oder gar Isolierung dürfte durch eben diesen Grund ins Reich der Wünsche verwiesen werden. Für eine leichte Polarisierbarkeit des Arinsystems finden sich Anhaltspunkte in den Additionsphänomenen.

Die Frage nach dem Chemismus der Arinbildung lässt sich durch die mannigfaltige Abhängigkeit der Versuchsergebnisse von den Reaktionsbedingungen nur schwer und bis heute unvollständig beantworten. Selbst bei gleichem Substrat beeinflussen u. U. Temperatur, Lösungsmittel und Base den Reaktionsverlauf entscheidend. J. D. ROBERTS^{3) 13)} schloss aus kinetischen Isotopeneffekten und H-D-Austauschversuchen auf zwei verschiedene Mechanismen der HX-Eliminierung, doch lassen sich die Versuchsergebnisse auch durch Variation der Parameter eines einzigen Chemismus deuten:

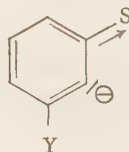
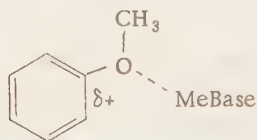


Der primären Metallierung in o-Stellung zum Substituenten X folgt entweder der Austritt von X^- bzw. MeX unter Freisetzung des Arins oder die Rückreaktion mit HBase zum Halogenaromaten, wobei natürlich Deuterium ausgetauscht würde.

Einen extremen Fall beobachtete Roberts an o-deutერიiertem Fluorbenzol bei der Einwirkung von Kaliumamid in flüssigem Ammoniak. Schon nach kürzester Zeit liess sich völlig entdeutერიiertes Fluorbenzol isolieren, aber selbst bei langer Reaktionsdauer bildete sich kein Anilin. Das stark elektronegative Fluor acidifiziert die o-Positionen offenbar derart, dass die Metallierung sehr rasch erfolgt. Andererseits erfordert die Ablösung des Fluoranions eine beträchtliche Aktivierungsenergie, sodass sie bei der grossen Konzentration an HBase neben der raschen Rückreaktion nicht zum Zuge kommt. Brom übt einen wesentlich schwächeren acidifizierenden Effekt aus, dagegen wird wie beim Jod die Kohlenstoff-Halogen-Bindung relativ leicht gelöst. k_3 wird im obengenannten System wesentlich grösser als k_2 , womit hier die Metallierung den langsamsten Schritt der Reaktion darstellt. Dementsprechend fand Roberts einen unverminderten Deuteriumeffekt, den er allerdings auf einen einstufigen Mehrzentrenprozess zurückführt.

Chlorbenzol mit einem Isotopeneffekt von nur 2,7 nimmt offensichtlich eine Mittelstellung ein (k_2 ungefähr gleich k_3); Roberts postuliert hier auch einen zweistufigen Mechanismus. Bei der Reaktion mit Lithiumdiäthylamid in Äther allerdings reagiert die Chlorverbindung bereits wie das Brombenzol. Für die diskutierte Reihenfolge der Ablösungsarbeiten spricht die zunehmende Labilität der o-Lithiumhalogenbenzole mit steigendem Atomgewicht. Um sie durch Carboxylierung nachweisen zu können, musste H. GILMAN ¹⁴⁾ vom Fluor- zum Bromderivat hin tiefere Temperaturen (-60 bis -100°) anwenden.

Allerdings kann die Metallierung selbst im Zuge eines Mehrzentrenprozesses erfolgen, der mit der koordinativen Bindung von MeBase am acidifizierenden Substraten einsetzt. Z. B. wird Anisol rascher metalliert als Brombenzol, obwohl der elektronenabgebende Effekt der freien Methoxygruppe den induktiven elektronenanziehenden überspielt. Durch die Koordination wird jedoch die Mesomerie unterdrückt und der induktive Effekt kann seine Wirkung voll entfalten.



Die abschliessende Anlagerung an das Arin wird von den sterischen und elektrischen Verhältnissen bestimmt. Elektronenanziehende Substituenten bedingen z. B. eine bevorzugte Addition des negativen Partners Y in m-Stellung, da sich dann im Übergangszustand das Elektronenpaar in grösstmöglicher Nähe befindet. Zu beachten bleibt dabei noch die mögliche Umstimmung von Substituenten im

obigen Sinne, die z. B. auch die zuerst widersinnig erscheinende gleiche m-Orientierung durch die stark elektronensaugende CF_3 - und die CH_3O -Gruppe erklären könnte, die sonst als ausgeprägter Substituent erster Ordnung fungiert.

II. Problemstellung

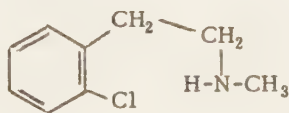
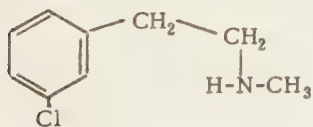
Die erfolgreichen Umsetzungen von Halogenaromaten mit Amiden „via Arin“ bildeten einen Anreiz, auch intramolekulare Aminierungen mit solchen Systemen zu versuchen, die beide Komponenten vereinigen. Einmal liessen sich dabei weitere Einblicke in den Chemismus von Arinreaktionen erhoffen, zum anderen war es unser Ziel, eine neue präparative Methode der Ringbildung zu erschliessen.

III. Intramolekulare Aminierungen

a) Cyclisierungen zum N-Methyl-2, 3-dihydroindol und 2, 3-Dihydroindol

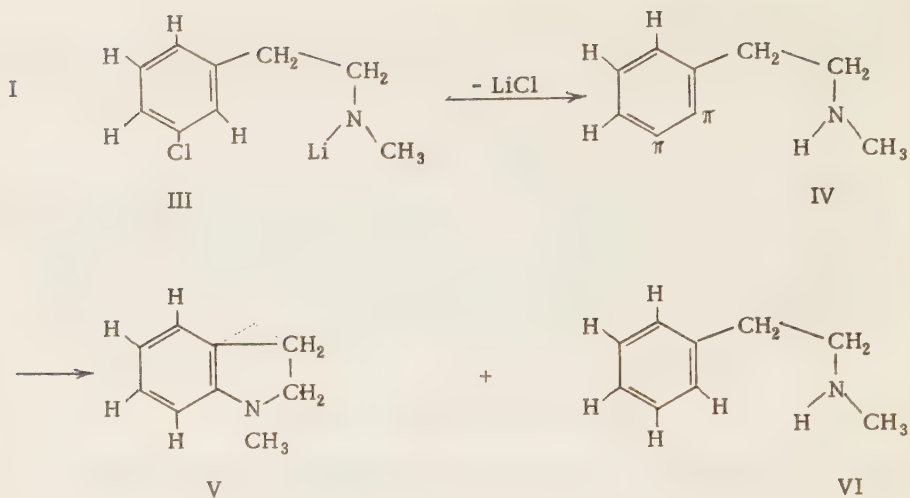
Zur Ermittlung der optimalen Reaktionsbedingungen wählte ich die Cyclisierung des N-Methyl-2-(m-chlorphenyl)-äthylamins bzw. seines o-Chlor-Isomeren zu N-Methyl-2, 3-dihydroindol als Modell.

Die beiden offenkettigen sekundären Amine I und II mit m- und o-ständigem Chlor wurden aus den isomeren Chlor-benzylchloriden mittels Malonester-synthese bereitet. Der K. F. SCHMIDT-Abbau der m- und o-Chlor-hydrozimtsäuren gab die primären Amine; Formylierung und Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid ermöglichten eine glatte Einführung des N-Methyls ¹⁵



Setzt man I mit Phenyl-lithium in Äther um, dann wird zunächst in der „Aktivwasserstoff-Reaktion“ das N-Lithium-Derivat III gebildet, das zu intramolekularer Freisetzung des Arins IV befähigt sein sollte. Ob die sterischen Voraussetzungen dazu - unsere Vorstellungen vom Mechanismus der Arin-Bildung sind noch recht grob - vorhanden sind, war nicht a priori entscheidbar, sondern experimentell zu prüfen.

Mit grösserer Zuversicht durfte man eine erfolgreiche Konkurrenz der innermolekularen Addition der sekundären Aminogruppe an die Arinbindung mit einer intermolekularen Basenaddition erhoffen.



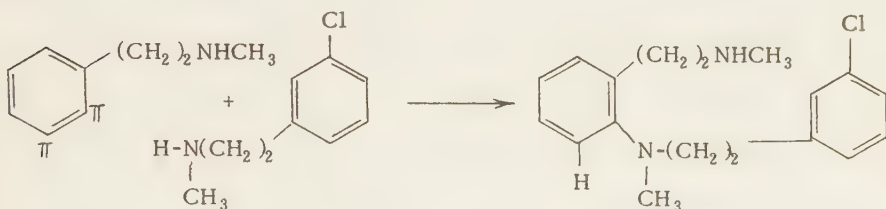
Das N-Methylindolin liess sich leicht isolieren und über das kristallisierte Pikrat bzw. Oxalat identifizieren. Als Produkt der Chloreliminierung- einer bekannten Nebenreaktion nucleophiler Substitutionen mittels Amiden-trat VI auf ^{11) 16)}

Um tieferen Einblick in den Verlauf der Reaktion gewinnen zu können, mussten die Reaktionsbedingungen systematisch variiert werden. Zur quantitativen Verfolgung der Versuchsreihen bewährte sich die Bestimmung von I, V und VI durch Infrarotanalyse der Rohbasen. Diese Methode ermöglichte die rasche und meist auf $\pm 2-3\%$ genaue Erfassung aller Komponenten und erforderte überdies nur Substanzmengen von 80-150 mg.

Die in der Tab. 2 zusammengefassten Resultate bieten einige Überraschungen und scheinbare Widersprüche. Wenn sich die geschwindigkeitsbestimmende Bildung von IV aus III wirklich intramolekular vollzieht, dann sollte der proz. Umsatz in der Reaktion erster Ordnung von der Konzentration von III unabhängig sein. Bedarf die Freisetzung von IV dagegen der Reaktion von zwei Molekülen III miteinander, dann war für eine Senkung der Konzentration um eine Zehnerpotenz ein Rückgang der Reaktionsgeschwindigkeit auf 1/100 (gegenüber 1/10 bei unimolekularer Reaktion) zu erwarten. Die Verss. Nr. 2 und 3 der Tab. 2 wurden mit I und i. 1 Äquiv. Phenyl-lithium -unter diesen Bedingungen sollte das Ringschlussprodukt V praktisch aus III allein hervorgehen- unter Variation der Konzentration im Verhältnis 1: 10 ausgeführt. Bei wohl zufällig gleicher Ausbeute an V liessen die nach 12stündiger Umsetzung noch vorhandenen Quantitäten an Ausgangsmaterial I den Schluss zu, dass der Umsatz mit zunehmender Verdünnung des III eine Senkung erfährt, die allerdings nur einen Bruchteil der für eine Reaktion

zweiter Ordnung vorauszusehenden beträgt. Man könnte an eine geringe Beteiligung einer bimolekularen neben der unimolekularen Bildung von IV aus III denken.

Daneben würde auch die intermolekulare Addition des sekundärenamins an das Arin IV (bei hohen Konzentrationen durchaus möglich) Ausgangsmaterial verbrauchen.



In Übereinstimmung mit diesem Gedankengang beobachtete ich bei dem konzentrierten Ansatz 2 im Vergleich zu 3 mehr als das Doppelte an Destillationsrückstand, also höhermolekularem Material.

Gegen die alleinbeherrschende Rolle des intramolekularen Übergangs von III in IV spricht aber auch die erhebliche Umsatz- und Ausbeutesteigerung, die von überschüssigem Phenyl-lithium ausgelöst wurde (Vers. Nr. 4-6). Der Vergleich der Vers. 4 und 5 mit einer Konzentrationsvariation im Verhältnis 1:10 erlaubt keinen Rückschluss auf eine unterschiedliche Bildungsgeschwindigkeit von IV, da in beiden Fällen I bzw. III vollständig umgesetzt wurde. Die höhere Ausbeute an V bei grösserer Verdünnung mit Äther (Nr. 5) geht wohl auf eine Unterdrückung unerwünschter intermolekularer Folgereaktionen des Arins IV zurück. Einmaliger Zusatz der gesamten Basenmenge (Arbeitsweise B der Tab. 2) erwies sich einer langsamen Zugabe des Phenyl-lithiums im Laufe mehrerer Stunden (Arbeitsweise A) deutlich überlegen (vgl. Nr. 2 und 3 mit 1 sowie 6 mit 5).

Ein teilweiser Ersatz des Phenyl-lithium-Überschusses gegen Lithium-diäthylamid (Nr. 7, 8), der allerdings in mässigen Grenzen bleiben muss (vgl. Nr. 9), führte zu verminderter Harzbildung. Mit 88% d. Th. N-Methyl-indolol brachte Nr. 8 mit III in Gegenwart von 0,75 Äquiv. Phenyl-lithium und 1,25 Äquiv. Lithium-diäthylamid die höchste Ausbeute. In den Vers. 7-9 wurde das Lithium-diäthylamid jeweils aus vorgelegtem Diäthylamin mit Phenyl-lithium bereitet.

Die Rolle des Phenyl-lithiums bzw. der sekundären Amidgruppe als Arinbildner vermögen auch andere Basen zu übernehmen. Die heterogene Reaktion von I mit Natrium-amid in Äther (Nr. 10) vollzog sich langsam und ergab bei Steigerung der Reaktionszeit nur unbedeutend höheren Umsatz (Nr. 11); die Verkrustung des hier die Arin-Bildung auslösenden^{†)} Natriumamids ist vermutlich verantwortlich.

^{†)} Natriumamid reagiert unter diesen Bedingungen nicht mit sekundären Aminen unter Metallübertragung.

Tab. 2; Ringschluss des N-Methyl-2-[m-chlorphenyl]-äthylamins (I) zum N-Methyl-indolin (Reaktion von 10 mMol mit Basen in siedendem Lösungsmittel; Fehlergrenzen der IR-Analyse: $\pm 3\%$ für V, $\pm 2\%$ für I u. $\pm 5\%$ für VI)

Nr.	Äquivv. Base in ccm Lösungsmittel	Art u. Zeit d. Zugabe ¹⁾	Reaktionszeit in Stunden	Ausbeuten in % d. Th.		
				N-Methyl-indolin (V)	Ausg. material	VI
1	1.1 Li-C ₆ H ₅ , 100 Äther	A, 7.5	10	16	42	
2	1.1 Li-C ₆ H ₅ , 40 Äther	B	12	45	13	6
3	1.1 Li-C ₆ H ₅ , 400 Äther	B	12	46	28	4
4	3 Li-C ₆ H ₅ , 40 Äther	A, 10	10	34	0	
5	3 Li-C ₆ H ₅ , 400 Äther	A, 10	10	58	0	10
6	3 Li-C ₆ H ₅ , 400 Äther	B	9	65	0	4
7	1.75 Li-C ₆ H ₅ + 1.25 Li-N(C ₂ H ₅) ₂ , 400 Äther	A, 10	10	64	0	9
8	1.75 Li-C ₆ H ₅ + 1.25 Li-N(C ₂ H ₅) ₂ , 400 Äther	B	10	88, 85	0	5
9	0.3 Li-C ₆ H ₅ + 2.7 Li-N(C ₂ H ₅) ₂ , 250 Äther	A, 6	6.5	55	0	9
10	5 NaNH ₂ , 400 Äther	C, 0.5	8.5	21	65	
11	5 NaNH ₂ , 400 Äther	C, 0.5	24	26	55	
12	12.5 NaNH ₂ , 250 Anisol	C, 0.5	16	39	0	
13	3 KNH ₂ , 300 fl. NH ₃	C, 0.5	9.5	35	7	6
14	4 NaH, 200 Anisol	C, 8	28	10	37	
15	20 NaH, 250 Anisol	C, 0.5	26	31	0	2.5
16	60 LiH, 250 Anisol	C, 0.5	26	0	30	

¹⁾ Bei der Arbeitsweise A wurde das Lithium-phenyl innerhalb der angegebenen Stundenzahl, bei B dagegen auf einmal zugegeben. In den C-Versuchen wurde das Arin-freisetzende Agens vorgelegt und I eingetrofft.

In siedendem Anisol (Nr. 12) gewannen Nebenreaktionen ein höheres Ausmass. Kaliumamid in flüss. Ammoniak (Nr. 13) war den oben skizzierten Reaktionsbedingungen unterlegen ¹⁷⁾. Mit Natriumhydrid liess sich die Cyclisierung ebenfalls erzielen.

Ob die intramolekulare Bildung des Arins IV aus III bedeutsam ist, lässt sich am besten ermessen, wenn man sie blockiert (Tab. 3). Aus dem o-Chlor-Isomeren II bzw. dessen N-Lithium-Derivat VII kann das gleiche Arin IV nur durch intermolekulare Umsetzung mit dem basischen Agens hervorgehen; ein intramolekularer Protonenübergang in VII verbietet sich aus Ringspannungsgründen. Bei der Reaktion mit überschüssigem Phenyl-lithium könnte sich neben diesem auch das Lithiumamid VII als basisches Agens an der intermolekularen Ablösung des Chlorwasserstoffs aus VII beteiligen.

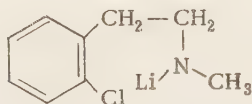
Tab. 3: Ringschluss des N-Methyl-2-[o-chlorphenyl]-äthylamins (II) zum N-Methyl-indolin (Reaktion von 10 mMol II mit Basen in siedendem Äther; Fehlergrenzen der IR-Analyse: $\pm 3\%$ für V und II sowie $\pm 5\%$ für VI)

Vers. Nr.	Äquivv. Base in ccm Äther	Art u. Zeit der Zugabe ⁺⁾	Reaktions- zeit in Stunden	Ausbeuten in % d. Th.		
				N-Methyl- indolin (V)	II	VI
17	3 Li-C ₆ H ₅ , 40	A, 10	10	31	19	6
18	3 Li-C ₆ H ₅ , 400	A, 10	10	35	23	0
19	3 Li-C ₆ H ₅ , 400	B	48	52	0	0
20	1.75 Li-C ₆ H ₅ + 1.25 Li-N(C ₂ H ₅) ₂ , 400	A, 10	10	39	34	0
21	1.75 Li-C ₆ H ₅ + 1.25 Li-N(C ₂ H ₅) ₂ , 400	B	48	71	2	0
22	0.3 Li-C ₆ H ₅ + 2.7 Li-N(C ₂ H ₅) ₂ , 400	B	48	72	10	0

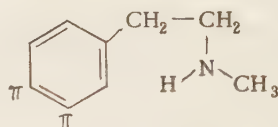
Angesichts dieser Voraussage zeigten die Verss. Nr. 17 und 18 ein verblüffendes Ergebnis. Senkung der Konzentration im Verhältnis 1:10 hatte auch hier eine unbedeutende Umsatzminderung zur Folge. Die Zuordnung, intramolekulare Arinbildung bei der m- und intermolekulare bei der o-Chlorverbindung, konnte so-

⁺⁾ siehe Fussnote Seite 12

mit nicht zutreffen. Mit Lithium-diäthylamid verlief die Reaktion zwar langsamer, aber wesentlich glatter im erwünschten Sinn (Nr. 20). Bei ausreichender Reaktionszeit wurden auch hier 72% d. Th. N-Methyl-indolin erzielt (Nr. 22).



VII



VIII

Bei dem Ringschluss von I zu V liegt bereits in der „Umlagerung“ ein überzeugender Beweis für den Eliminierungsmechanismus der nucleophilen Substitution. Für II bzw. VII liesse sich auch eine intramolekulare Substitution des klassischen additiven Chemismus diskutieren; jedoch weist die ähnliche Abhängigkeit der Ausbeute von den Reaktionsbedingungen (Tab. 2 und 3) auf einen gemeinsamen Chemismus, nämlich den Weg über das Arin IV.

Ein deutlicher Unterschied bleibt allerdings bestehen: Unter vergleichbaren Bedingungen erfolgt der Ringschluss aus der m-Chlorverbindung I rascher als der von II ausgehende (vgl. Nr. 5 und 18 sowie 7 und 20). Auf ein weiteres wichtiges Faktum sei hingewiesen: Bei einer intermolekularen Abspaltung des Chlorwasserstoffs aus I, bzw. III sollte nicht nur IV, sondern auch das „falsche“ Arin VIII entstehen. Dass auch mit überschüssigem Phenyl-lithium oder Lithium-diäthylamid die Ergiebigkeit an V aus I nicht zurückgeht, bietet eine Stütze für die intramolekulare HCl-Abspaltung. Auch im Rahmen einer intramolekularen Ablösung des Protons vom Kohlenstoff in III lässt sich eine Mithilfe durch eine zweite Molekel Li-R voraussehen. Man könnte an eine Reaktionserleichterung durch komplexe Bindung des austretenden Chlors an Li-R denken, wie es Formel XII weiter unten wiedergibt.

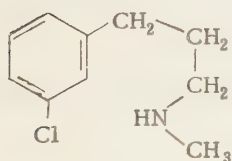
Die Realität und Bedeutung dieser Komplexe wird durch Arbeiten v. W. MACK im hiesigen Institut unterstrichen. Bereitet man Lithium-phenyl auf dem gewöhnlichen Wege aus Brombenzol und Lithium, so bildet sich der ätherlösliche Komplex $C_6H_5Li \cdot LiBr$. Kinetische Messungen zeigten nun, dass LiBr-freies Phenyl-lithium - aus Quecksilber-diphenyl und Lithiumpulver dargestellt - etwa fünfmal schneller Halogenanion aus Halogenaromaten unter sonst gleichen Bedingungen freizusetzen vermag, als dieses. - Auch das 2-(m-Chlorphenyl)-äthylamin vermag als primäres Amin in eine analoge Ringschlussreaktion zum Indolin einzutreten. Erwartungsgemäss war die Ergiebigkeit geringer als mit der sekundären Aminogruppe im Ausgangsmaterial (Tab. 4). Die geringere Löslichkeit des Lithium-amids und die Einbeziehung des Indolins als stärker saurem, sekundären Amin in die Weiterreaktion traten als Störungen auf.

Tab. 4: Ringschluss des 2-[m-Chlorphenyl]-äthylamins zu Indolin (Umsetzungen von 10 mmol mit Arin-bildenden Agentien in 400 ccm siedendem Äther; Fehlergrenze der IR-Analyse $\pm 2\%$ für Indolin und $\pm 3\%$ für das Ausgangsamin)

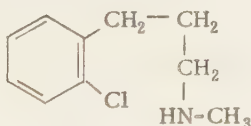
Vers. Nr.	Äquivv. Base	Rk. zeit (Stdn.)	Ausbeute in % d. Th.	
			Indolin	Ausg. material
23	3 Li-C ₆ H ₅	26	17	68
24	1.75 Li-C ₆ H ₅ + 1.25 Li-N (C ₂ H ₅) ₂	10	31	45
25	5 NaNH ₂	15	10	0

b) Cyclisierungen zu N-Methyl-tetrahydrochinolin

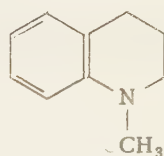
Auch die höheren Homologen IX und X wurden aus o- und m-Chlor-hydrozimtsäure bereitet, und zwar durch Reduktion ihrer N-Methyl-amide mit Lithiumaluminiumhydrid. Ohne Schwierigkeit vermochte ich auch hier mittels Phenyl-lithium den Ringschluss zum N-Methyl-tetrahydrochinolin (XI) durchzuführen.



IX



X



XI

Ich richtete mein Augenmerk nicht auf die Bedingungen optimaler Ausbeute, sondern auf den Vergleich der Reaktionsgeschwindigkeiten der Äthylamin-Derivate I und II mit denen der Propylamin-Abkömmlinge IX und X. Dabei spielt die Tendenz zur Schliessung der N-haltigen 5- und 6gliedrigen Ringe V bzw. XI gar keine Rolle. Zweifellos liegt nämlich in der vorgelagerten Stufe, der Freisetzung der Arine, der geschwindigkeitsbestimmende Schritt.

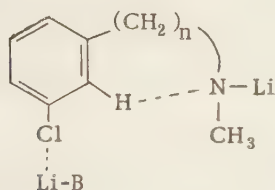
Tab. 5: Vergleichende Ringschlussversuche der sek. Amine I, II, IX und X zu N-Methyl-indolin (V) bzw. N-Methyl-tetrahydrochinolin (XI) (Fehlergrenzen der IR-Analyse: $\pm 2\%$ für IX, $\pm 4\%$ für X, $\pm 3\%$ für XI, $\pm 5\%$ für das Produkt der Chlor-Eliminierung aus IX und X)

Vers. Nr.	Sek. Amin	Reaktions-	Ausbeute in % d. Th. an	Ausgangs- amin	Reduktions- produkt
		zeit (Stunden)	Ringschluss- produkt		
a) 10 mMol sek. Amin werden in 400 ccm Äther mit 30 mMol C_6H_5Li unter Rückfluss gekocht					
6	I	9	64 (V)	0	4
9	II	48	52 (V)	0	0
26	IX	48	49 (XI)	0	21
27	X	48	24 (XI)	16	21
b) Zu 10 mMol Amin in 350 ccm sied. Äther werden innerhalb 10 Stunden 30 mMol C_6H_5-Li in 50 ccm Äther eingetroppt.					
5	I	10	58 (V)	0	
18	II	10	35 (V)	23	0
28	IX	10	28 (XI)	12	4
29	X	10	7 (XI)	59	12
c) 10 mMol Amin werden mit 12.5 mMol Diäthylamin und 30 mMol Phenyllithium in 400 ccm Äther unter Rückfluss gekocht.					
8	I	10	88 (V)	0	5
21	II	48	71 (V)	2	0
30	IX	48	50 (XI)	0	7
31	X	48	33 (XI)	22	9

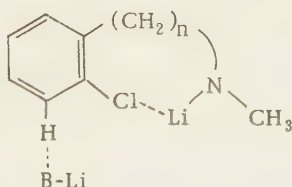
Nach den Daten der Tab. 5 zeigen die Amine IX und X mit Propylkette eine geringere Reaktionsgeschwindigkeit als das korrespondierende Paar I und II; die Versuchsreihe b ist besonders instruktiv. Die geringere Neigung des N-Lithium-Derivats des m-Chlor-amins IX würde in der erschwerten intramolekularen Ablösung des Protons vom aromatischen Kern über einen 7gliedrigen Ring hinweg (vgl. Formel XII) eine befriedigende Erklärung finden.

Aber warum steht auch die Geschwindigkeit der Arinfreisetzung aus der o-Chlor-Verbindung X hinter der des o-Chlor-amins II so erheblich zurück (Vgl. Verss. Nr. 29 und 18 sowie 31 und 21 der Tab. 4)? Man ist wie S. 14 gezwungen, auch bei den o-Chlorverbindungen eine intramolekulare Mithilfe der N-Lithium-Bindung bei der Arin-Bildung anzunehmen. Auch hier liegt es nahe, an eine

Koordination des kovalent gebundenen Chlors und Lithiums zu denken, wie es XIII zeigt. Die zunehmende Spannweite dieses Ringes steht wieder mit der abnehmenden Reaktionsgeschwindigkeit in Einklang.



XII



XIII

In den Formelbildern XII und XIII für die Übergangszustände bietet sich jetzt ein gemeinsames mechanistisches Schema der Arinbildung aus o- und m-Chlorverbindungen an. Von den beiden Teilreaktionen der Arin-Bildung, die sich hier als Mehrzentrenprozess zu erkennen gibt, ist zweifellos der Protonenentzug energetisch weit bedeutsamer als die komplexe Bindung des austretenden Chlors. Es kann daher nicht wundernehmen, dass die m-Chlorverbindungen I und IX gemäß XII rascher die Arine freisetzen als die o-Chlor-amine II und X.

Für die geringeren Ausbeuten an N-Methyl-tetrahydrochinolin (siehe Tab. 5) dürften Entropiegründe massgebend sein, da im Übergangszustand des Ringschlusses im Vergleich zum N-Methyl-dihydroindol eine zusätzliche Bindung ihre Rotationsfreiheit verloren hat.

c) Kinetische Messungen

Aus den präparativen Versuchen hatten sich folgende Fakten ergeben, denen der oben interpretierte Mechanismus gerecht werden musste:

- Zusatz von überschüssiger Lithiumbase beschleunigt die Ringschlussreaktionen von III und erhöht ihre Ausbeute. Bei rein intramolekularem Ablauf sollte die Reaktion nicht beeinflusst werden.
- Verdünnung auf das 10-fache bedingt nur geringe Verlangsamung der Reaktion.
- Für das Auftreten des stellungsisomeren Arins VIII, das bei intermolekularer Arinfreisetzung zu erwarten wäre, ergab sich kein Anhaltspunkt (der acidifizierende Effekt des Chlors wird in p-Stellung zur Methylgruppe von deren elektronenlieferndem induktiven Effekt - im Gegensatz zur o-Position - nicht merklich geschwächt; VIII sollte also bevorzugt entstehen).

Weitere Argumente für oder gegen den vorgeschlagenen Mechanismus musste die kinetische Verfolgung der Cyclisierungen erbringen. Als Mass für die Geschwindigkeit der Arinbildung diente die potentiometrische Bestimmung des

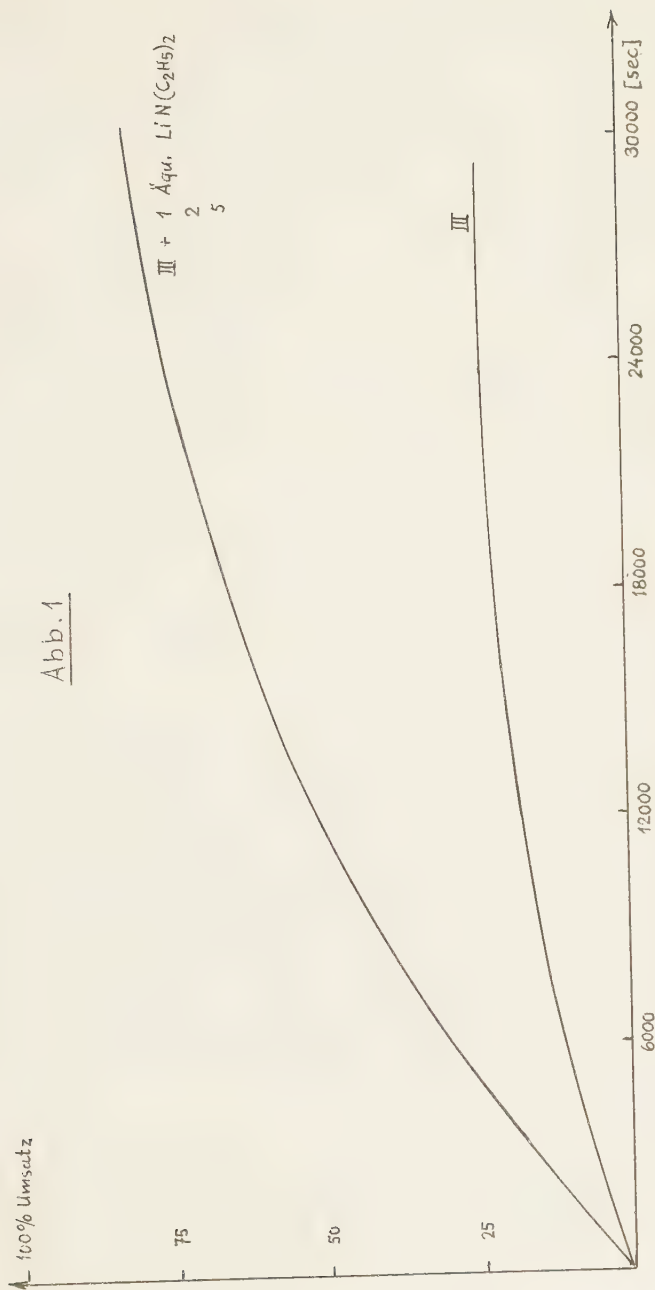
freigesetzten Chloranions. Die Reaktionslösung befand sich unter Stickstoff im Thermostaten; die Proben wurden mittels einer Injektionsspritze durch die verschliessende Gummikappe entnommen und in 0,5n HNO₃ zur Reaktionslöschung hydrolysiert. Die Komplexbildung der Lithiumamide von I, II, IX und X mit Lithiumbromid - von der Darstellung des Phenyl-lithiums aus Brombenzol her eingeschleppt (s. S. 14) - liess sich durch Verwendung Br⁻-freien Phenyl-lithiums vermeiden. Gleichzeitig fiel damit bei der Titration die lästige Überlagerung der Chlorid- durch die Bromidwerte weg.

Das aus dem sek. Amin mit 1,1 Äquiv. Phenyl-lithium (LiBr-frei) bereitete Lithium-amid III tritt in Äther bei 20° in eine langsame, der ersten Reaktionsordnung folgende Arin-Bildung ein (Abb. 1). Zusatz von Lithium-diäthylamid steigert die Reaktionsgeschwindigkeit; der Effekt ist überraschenderweise für 1, 2 und 5 Äquiv. Lithium-diäthylamid von praktisch gleicher Grössenordnung (Abb. 1 und Tab. 6). Die neue Umsatz-Zeit-Kurve entspricht wiederum einer Reaktion erster Ordnung und ist lediglich von der Konzentration an III abhängig.

Eine weitere Versuchreihe (sie wurde nicht in die Tabelle aufgenommen) mit 2 Äquivalenten Lithium-diäthylamid und doppelter bzw. halber Konzentration der Tabellenwerte zeigte keine Abhängigkeit der RG-Konstanten von der Absolutkonzentration, die Werte streuten ohne Gang um $\pm 8\%$. Dieses scheinbar paradoxe Ergebnis der starken Reaktionsbeschleunigung durch 1 Äquivalent Lithium-diäthylamid, der Unabhängigkeit aber von weiterem Zusatz erklärt sich nur, wenn man eine starke Komplexbildung des Lithium-amids III mit einer Molekel zugesetzter Lithiumbase annimmt. In diesem Molekülaggregat, das wohl mit $(R_2N-Li-B)^{\ominus} Li^{\oplus}$ zu beschreiben ist, befindet sich jetzt die zweite Molekel der Lithiumbase in räumlich günstiger Lage zum Reaktionsort fixiert. Die Umlagerung in den für die Arinbildung entscheidenden Komplex XII sollte dann schnell erfolgen können.

Die Annahme einer Komplexbildung der Lithium-amide untereinander oder mit Phenyl-lithium erscheint keineswegs befremdend. Bei lithiumorganischen Verbindungen sind Autokomplexe wohl bekannt ¹⁸⁾. Phenyl-lithium ist in Äther dimer ¹⁹⁾; G. Wittig vermochte Phenyl-natrium mittels Phenyl-lithium im Komplex $((C_6H_5)_2Li)Na$ zu stabilisieren ²⁰⁾. Komplexe des Lithium-piperidids mit Lithium-halogeniden wurden bereits oben erwähnt.

Man darf aus dem Gesagten den Schluss ziehen, dass sich auch beim Arbeiten ohne Lithiumbasen-Zusatz die Arin-Freisetzung nicht aus einer Molekel III heraus vollzieht. In einem Autokomplex aus 2 Molekeln III käme der zweiten die Rolle der Li-B in XII zu. Dass sich auf Zusatz von Lithium-diäthylamid die RG-Konstante mehr als verdoppelt, zeigt, dass dieses die Hilfestellung in XII etwas wirkungsvoller leistet, als eine zweite Molekel III. Der Grund könnte auch in einer höheren Dissoziationskonstanten des III-Dimeren zu suchen sein.



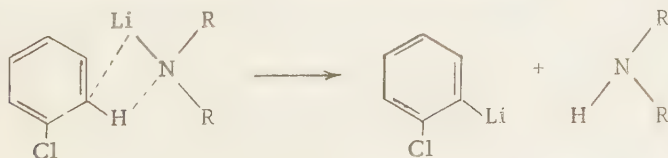
Bei den Reaktionen ohne $\text{LiN}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ beobachtet man nach einiger Zeit das Auftreten eines Bodenbelags, Offenbar scheidet sich eine Cl-haltige Komponente ab und täuscht das Einschlagen der Umsetzung vor.



Tab. 6: RG-Konstanten der Arin-bildung aus den Lithium-amiden III, VII, XIV und XV mit und ohne Lithium-diäthylamid bei 20°.

Halogenverbindung Formel-Nr. Konst.	Anfangskonz. Mol/l	Äquivalente Li-diäthylamid	$10^6 \cdot k_1/\text{sec.}$
III m-Cl, n=2	0.0208	0	20.0
	0.0214	1	64.4
	0.0208	2	67.5, 62.5, 64.5
	0.0210	5	55.0
XIV m-Cl, n=3	0.0227	0	19.1
	0.0178	5	20.8
VII o-Cl, n=2	0.0211	0	2.29
	0.0195	1	3.42
	0.0202	5	3.42, 3.4
XV o-Cl, n=3	0.0197	5	1.93
	0.0193	5	1.90
			$10^5 \cdot k_2$ (1 sec. Mol)
m-Chlor-toluol	0.0201	5	3.40
o-Chlor-toluol	0.0201	5	2.20

Die ebenfalls kinetisch unimolekulare Arinbildung aus dem N-Lithiumderivat des höheren Homologen IX (= XIV), dem m-Chlorphenyl-propylamin-Abkömmling, zeigt einen bedeutsamen Unterschied: Die RG-Konstante erfährt auf Zusatz von 5 Äquivalenten Lithium-diäthylamid nur praktisch kaum noch eine Änderung. Hier scheint sich die Freisetzung des Arins wirklich intramolekular ohne Hilfestellung abzuspielen. Diese Abhängigkeit von der Kettenlänge bzw. der Ringgröße der Übergangszustände gewährt weiteren Einblick in den Mechanismus der Arinbildung. Aus den präparativen Versuchen und aus kinetischen Messungen in der Halogenbenzoleihe ¹¹⁾ kann man den Schluss ziehen, dass der Wasserstoff-Metallaustausch in der o-Position zum Halogen die Reaktionsgeschwindigkeit bestimmt und über einen viergliedrigen Ring abläuft.



Das Molekülmodell vermag nun nicht klar zu entscheiden, ob die sterischen Voraussetzungen für diesen Metallierungsschritt bei III und XIV genügend verschieden sind. Würde es sich aber bei III um eine normale intermolekulare Arinbildung handeln, die lediglich aufgrund der komplexen Bindung der Partner die erste Ordnung zeigt, dann müsste der geschwindigkeitsmässige Vorrang vor VII und seinem höheren Homologen (XV) sowie die Beschränkung auf das „richtige“ Arin IV unverstanden bleiben. Bei III sind somit sicher zwei Lithiumamid-Gruppen an der zu IV führenden Chlorwasserstoffabspaltung beteiligt, nämlich die der Seitenkette und die des zugesetzten Lithium-diäthylamids. Die komplexe Bindung des letzteren mit dem kovalenten Chlor gemäss XII wurde bereits als Hilfestellung gedeutet.

Bei der normalen intermolekularen Arinbildung scheint das Lithium-dialkylamid 2 Funktionen zu erfüllen, von denen die Amidgruppe in III wohl aus sterischen Gründen nur eine zu übernehmen vermag. Die grössere Entfernung vom aromatischen Kern bietet der Lithiumamid-Gruppe in XIV reichere Möglichkeiten der räumlichen Orientierung, womit offensichtlich die Rückgewinnung der zweiten Funktion verbunden ist.

Bei der Umsetzung mit Lithium-diäthylamid zeigt III eine etwa dreimal grössere RG-Konstante als sein höheres Homologes XIV. Der innermolekulare Protonenübergang vom Benzolkohlenstoff zum Stickstoff der Seitenkette hat bei XIV einen Übergangszustand mit 7gliedrigem Ring zu passieren (s. XII S. 17); die dazu benötigte höhere Aktivierungsentropie könnte für das Sinken der Reaktionsgeschwindigkeit verantwortlich sein.

Die o-Chlorverbindungen VII und XV weisen um den Faktor 10-15 kleinere RG-Konstanten auf. Beide bilden auf Zusatz von Lithium-diäthylamid das Arin schneller (s. Tab. 6). Für die langsame Reaktion von XV ohne Zusatz konnte kein vernünftiger k-Wert mehr erzielt werden. Die erste Reaktionsordnung wurde hier nur aus Analogiegründen angenommen.

Offenstehlich sind in der o-Chlor-Reihe die Rollen vertauscht: Die energie- und entropiemässig wichtigste Funktion, nämlich die Ablösung des Protons wird hier von der zugesetzten Base LiB geleistet; die Amidgruppe der Seitenkette kann natürlich nicht den m-ständigen Wasserstoff attackieren. Die intramolekulare Hilfestellung wird in XIII (s. S. 17) wieder mit der koordinativen Bindung des Chlors gedeutet, muss hier aber über einen sieben- bzw. achthgliedrigen Ring erfolgen. Für die Realität dieser Hilfestellung, zumindest bei VII, spricht das Zurückbleiben der Rg-Konstanten von XV hinter der von VII. Der Effekt beträgt hier nur einen Faktor von ca. 2, ist aber reproduzierbar.

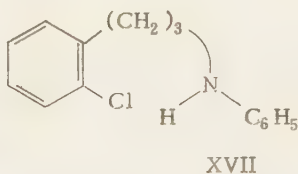
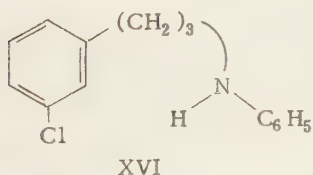
Unter den Bedingungen der präparativen Versuche war der Unterschied sogar grösser. Die kinetischen Untersuchungen stützen somit den oben aufgestellten Mechanismus und lassen überdies in der Komplex- bzw. Autokomplexbildung der Lithium-dialkylamide ein bisher nicht beobachtetes Phänomen erkennen.

d) Weitere Ringschlussreaktionen über Arine.

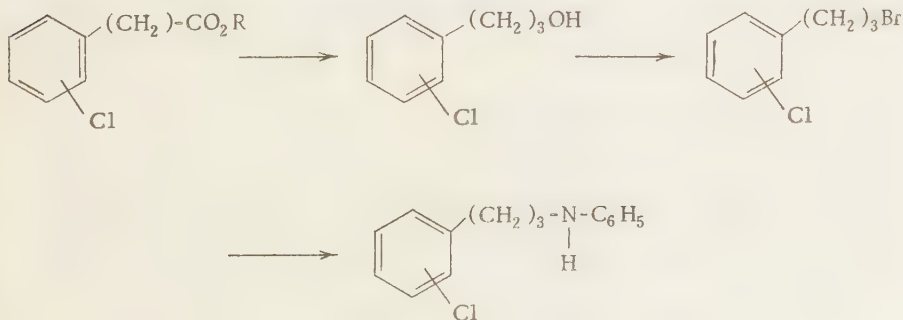
Hatten die Cyclisierungen zu Methyl-indolin und Kairolin vor allem theoretisches Interesse besessen, so bot das neue Verfahren auch eine Fülle verlockender präparativer Möglichkeiten zur Synthese von Heterocyclen. Chlor- oder Brombenzolderivate mit o- bzw. m-ständiger basisch substituierter Seitenkette lassen sich in das Arin überführen; anschliessende intramolekulare Addition der basischen Gruppe bedeutet Ringschluss zum tertiären Amin.

1) N-Phenyl-tetrahydrochinolin

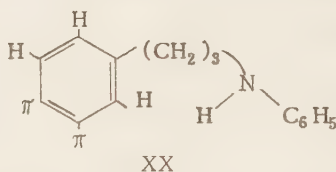
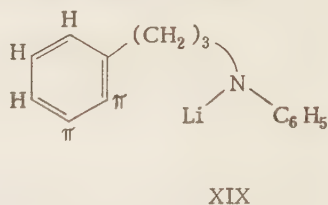
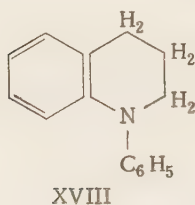
Aus der o-bzw. m-Chlorhydrozimtsäure liessen sich über die Anilide durch Reduktion mit Lithium-aluminiumhydrid 1-(o- bzw. m-Chlorphenyl)-propylanilin-(3) leicht darstellen.



Noch bequemer verläuft die Synthese über die Propanolderivate (durch Lithium-aluminiumhydrid-Reduktion aus den Estern gewonnen), die sich mit Bromwasserstoffsäure in die Chlorphenyl-propylbromide überführen lassen. Umsatz mit Anilin führt dann zu den erwähnten Ausgangssubstanzen XVI und XVII.



Alkali-anilide sind weder in flüss. Ammoniak ^{2 1)} noch in sied. Äther zur Freisetzung von Arinen aus Halogenaromaten befähigt. Erst gegen 200° tritt mit den Aniliden, die schwächer basisch als die Alkylamide sind, die gewünschte Reaktion ein ^{2 2)}. Erwartungsgemäss ermangelt es daher der N-Lithiumverbindung des N-(3-[m-Chlor-phenyl]-propyl)-anilins(XVI) in siedendem Äther an der nötigen Reaktionsbereitschaft. Erst nach Zugabe von Phenyl-lithium oder des noch



wirksameren Lithium-piperidids erfolgt die hier zweifellos intermolekulare Arinbildung. Bei der anschliessenden nucleophilen Anlagerung der Seitenkette an das Arin kommt dann wieder - trotz der geringeren Basizität des Alkali-anilids - der intramolekulare Ablauf zu XVIII zum Zug. Das beachtliche Ausmass an Nebenreaktionen

Tab. 7: Ringschluss zum N-Phenyl-tetrahydrochinolin (XVIII) (10 mMol sekundärer Chlorbase werden mit dem Arin-freisetzenden Agens rückflussgeköcht; IR-Analyse der Reaktionsprodukte mit $\pm$ 3%)

Nr.	mMol-Base	ccm Lösungsmittel	Reaktionszeit (Std. n.)	Ausbeuten in % d. Th. Ringbase XVIII	Chlorbase zurück
a) Aus N-(3-[m-Chlorphenyl]-propyl)-anilin (XVI)					
1	30 Li-C ₆ H ₅	400 Äther	100	12	58
2	17.5 Li-C ₆ H ₅ + 12.5 Li-NC ₅ H ₁₀	400 Äther	100	28	22
3	50 KNH ₂	300 fl. NH ₃	10	23	9
b) Aus N-(3-[o-Chlorphenyl]-propyl)-anilin (XVII)					
4	30 Li-C ₆ H ₅ + 0.4 Li-NC ₅ H ₁₀	250 Äther	100	26	20

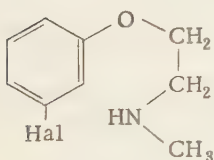
(Tab. 7) hängt wohl zum Teil mit dem Auftreten des zu XIX isomeren, „falschen“ Arins XX zusammen. Auch Kaliumamid in flüssigem Ammoniak ist für die Umwandlung von XVI in XVIII geeignet. Die zu XVI isomere Base mit o-ständigem Chlor (XVII) ist einer Cyclisierung in vergleichbarer Ausbeute zugänglich.

Es bereitet keinerlei Schwierigkeiten, auch Heterocyclen mit mehr als einem Heteroatom aufzubauen.

2) N-Methyl-phenmorpholin.

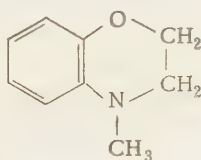
Im sekundären Amin XXI ist die basische Seitenkette über einen Äthersauerstoff mit dem aromatischen Kern verbunden. Man gewinnt XXI und XXIII durch halbseitiges Veräthern von Äthylenbromid mit den entsprechenden Halogenphenolen und folgenden Umsatz mit äthanolischer Methyloaminlösung bei 100°.

Während XXI mit Phenyl-lithium oder Lithium-diäthylamid das N-Methyl-phenmorpholin XXII-die Bromverbindung XXI b sogar in 48% Ausbeute - als Cyclisierungsprodukt ergeben (Tab. 8), tritt bei der Verbindung XXIII mit zur Seitenkette o-ständigem Chlor eine interessante Ausweichreaktion auf.

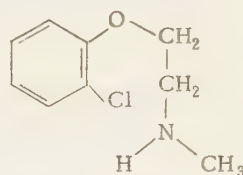


XXI a Hal = Cl

XXI b Hal = Br



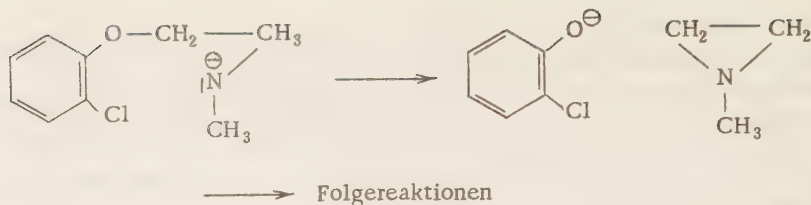
XXII



XXIII

Sowohl mit Phenyl-lithium als auch mit Lithium-diäthylamid kommt es zur Ätherspaltung in E_2 -Reaktion; das entstehende Lithium-o-chlor-phenolat vermag nicht mehr in die Arinbildung einzutreten. Neben der geringeren Geschwindigkeit der Arinbildung aus o-Halogen-äthern dürfte noch ein anderer Faktor die Eliminierung innerhalb der Seitenkette begünstigen: o-Chlor-phenolat-ion ist eine schwächere Base als das m-Chlor-Isomere, somit auch eine bessere austretende Gruppe in der E_2 .

Da das zweite Spaltstück, ein flüchtiges Amin, nicht identifiziert wurde, lassen sich über den Mechanismus nur Vermutungen anstellen. Eine normale β -Eliminierung, die durch Letsingers Untersuchungen über Ätherspaltung mittels alkaliorganischen Verbindungen nahegelegt wird, scheidet durch die Erwägung aus, dass in der metallierten Vorstufe 2 anionische Zentren benachbart wären.



Man kann statt dessen die oben skizzierte innermolekulare S_N2 -Reaktion diskutieren.

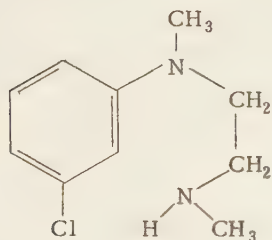
Tab. 8: Ringschluss zu N-Methyl-phenmorpholin (XXII) in sied. Äther (IR-Analyse mit $\pm$ 3%)

Nr.	mMol Base	ccm Äther	Reaktionszeit (Std.)	Ausbeuten in % d. Th. Ringbase XXII	Andere Produkte
a) 10 mMol N-Methyl-2-[m-chlor-phenoxy]-äthylamin (XXI a)					
5	20 Li-C ₆ H ₅	200	10 bei 35° u. 100 bei 20°	27	4 XXI a
6	7.5 Li-C ₆ H ₅ und 12.5 Li-N(C ₂ H ₅) ₂	400	10 bei 35° u. 100 bei 20°	10	29 XXI a
b) 10 mMol N-Methyl-2-[m-brom-phenoxy]-äthylamin (XXI b)					
7	20 Li-C ₆ H ₅	400	6	44	wenig Phenole
8	7.5 Li-C ₆ H ₅ und 12.5 Li-N(C ₂ H ₅) ₂	400	10	48	
c) 10 mMol N-Methyl-2-[o-chlor-phenoxy]-äthylamin (XXIII)					
9	12 Li-C ₆ H ₅	40	3	0	92 o-Chlor-phenol
10	2.5 Li-C ₆ H ₅ und 27.5 Li-NC ₅ H ₁₀	400	8	0	64 "

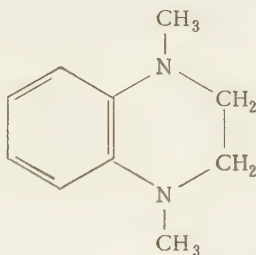
Beim N-Phenyl-2-[m-brom-phenoxy]-äthylamin ist aus dem S. 22 erwähnten Grund eine intramolekulare Freisetzung des Arins nicht möglich. Seine N-Lithiumverbindung liefert beim 8stündigen Kochen mit einem Äquivalent Phenyllithium in Äther kein N-Phenyl-phenmorpholin, sondern neben einer bescheidenen Menge phenolischen Produkts 87% Ausgangsbasis zurück.

3) N, N'-Dimethyl-tetrahydrochinoxalin

Aus N-Methyl-m-chloranilin gewann ich in mehrstufiger Reaktionsfolge mit Äthylenbromid und Methylamin N-(m-Chlorphenyl)-N, N'-dimethyl-äthylen-diamin XXIV.



XXIV



XXV

Es lässt sich nicht nur mittels Phenyl-lithium, sondern auch in der heterogenen Umsetzung mit Natriumamid in siedendem Äther mit 64% Ausbeute in das Tetrahydrochinoxalin-Derivat XXV überführen.

Tab. 9: Cyclisierung des N-(m-Chlorphenyl)-N, N'-dimethyl-äthylendiamins (XXIV) (10 mMol) zu N, N'-Dimethyl-tetrahydrochinoxalin (XXV) in siedendem Äther.

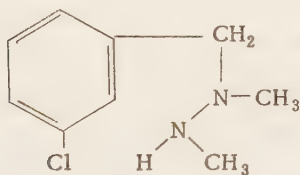
Nr.	mMol	ccm Äther	Reaktionszeit (Stunden)	Ausbeuten in % d. Th.		
				XXV	bez. 100% Umsatz	XXIV zurück
14	50 NaNH ₂	400	10.5	38	64	41
15	50 NaNH ₂	400	15 + 40 bei Raum- temperatur	42	53	21

Offensichtlich schief hier die Reaktion mit zunehmender Verkrustung des Natriumamids ein; das Ausgangsmaterial wurde nur noch in störenden Nebenreaktionen verbraucht.

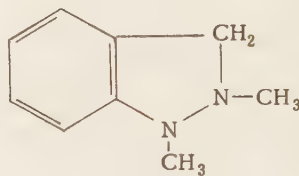
Die IR-Bestimmung bediente sich der Banden bei 9.48 und 13.70 μ für XXV ($\pm 3\%$) und 10.10, 12.04 sowie 13.20 μ für XXIV ($\pm 2\%$).

4) N, N'-Dimethyl-indazolin.

m-Chlorbenzylchlorid reagiert unter geeigneten Bedingungen mit Hydrazinhydrat zum m-Chlorbenzyl-hydrazin. Dessen N, N'-Diformylderivat liefert bei der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid das trisubstituierte Hydrazin XXVI.



XXVI



XXVII

Sein N-Lithiumderivat ist zur glatten intramolekularen Arinbildung befähigt, wie die relativ rasche Bildung des N, N'-Dimethyl-indazolins XXVII verrät (Tab. 10). Es empfiehlt sich, nur mit Phenyl-lithium zu arbeiten, da ein Zusatz von Lithium-diäthylamid starke Harzbildung zur Folge hatte. XXVII wurde mit dem Produkt einer unabhängigen Synthese identifiziert.

Tab. 10: Cyclisierung des 1-[m-Chlorbenzyl]-1,2-dimethyl-hydrazins (XXVI) (10 mMol) zu N, N'-Dimethyl-indazolin (XXVII) in sied. Äther (IR-Analyse mit $\pm 3\%$)

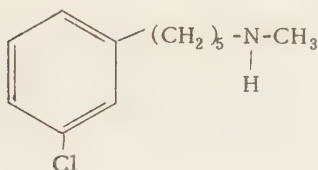
Nr.	mMol Base	ccm Äther	Reaktions- zeit (Stdn.)	Ausbeuten in % d. Th.	
				Ringbase XXVI	XXVII zurück
11	30 Li-C ₆ H ₅	400	15	37	24
12	22.5 Li-C ₆ H ₅	450	60	67	0
13	26 Li-C ₆ H ₅ und 14 Li-N(C ₂ H ₅) ₂	400	40	12	0

Spez. Banden: 9.30 und 12.82 μ für XXVI
14.04 μ für XXVII

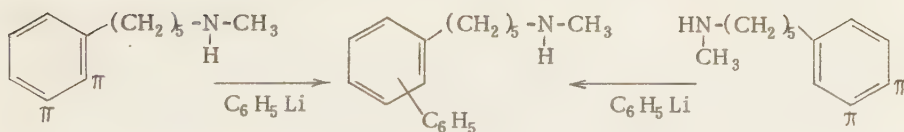
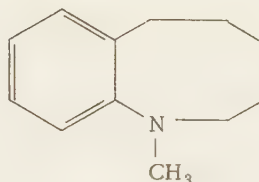
5) N-Methyl-1-aza-2,3-benzo-cycloocten-(2).

Nur bei der Schliessung gewöhnlicher Ringe wird man mit einem grossen geschwindigkeitsmässigen Vorzug der intra- vor der intermolekularen Basen-Addition an Arine rechnen dürfen. Zur Darstellung von Ringen grösserer Spannweite unterdrückt man zweckmässig die intermolekulare Konkurrenz durch Arbeiten in Verdünnung.

Aus m-Chlor-benzoylchlorid und Di-(4-phenoxy-butyl)-cadmium baute ich in mehrstufiger Folge das N-Methyl-5-(m-chlorphenyl)-n-pentylamin XXVIII auf. Innerhalb 100 Stunden wurde XXVIII in die verdünnte Lösung von 3-4 Äquivalenten Phenyl-lithium in siedendem Äther eingebracht. Das zu 67% d. Th. als tertiäres Amin isolierte N-Methyl-1-aza-2,3-benzo-cycloocten-(2) wurde in seiner Struktur durch Analyse und Identifikation mit einem aus Benzo-suberon-isoxim bereiteten Präparat gesichert.



XXVIII



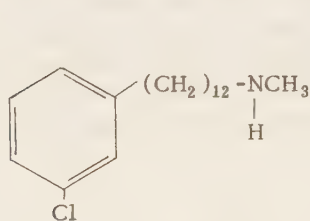
XXX

Der achthgliedrige Ring bildete sich auch beim langsamen Eintropfen des Phenyl-lithiums in die siedende Lösung des vorgelegten Amins XXVIII. Aus den Nachläufen liess sich ein Gemisch sekundärer Basen isolieren, in dem ich lt. Analyse und IR-Spektrum die m- und o-Phenylverbindungen XXX vermute; es handelt sich um das Ergebnis der intermolekularen Addition des Phenyl-lithiums an das bzw. die stellungsisomeren Arine.

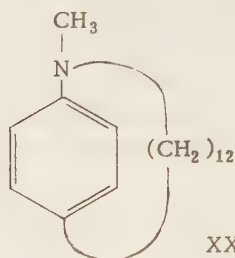
6) Versuche zur Cyclisierung von N-Methyl-12-(m-chlorphenyl)-n-dodecylamin-(1).

3-(m-Chlorphenyl)-propylbromid-(1) und Sebacinsäure-monoäthylester-chlorid vereinigten sich unter den Bedingungen cadmiumorganischer Synthesen zu einem System mit 13-gliedriger Seitenkette. Kishner-Wolff-Reduktion und K. F. Schmidt-Abbau führten zum Dodecylamin-Abkömmling, der durch Reduktion des Formamidderivats monomethyliert wurde (XXXI). Die aus diesem langkettigen sekundären Amin hervorgehenden stellungsisomeren Arine liessen bei intramolekularer Basenaddition ein tertiäres Amin mit 15gliedrigem o-, 16gliedrigem m- oder 17gliedrigem p-anellierten Ring XXXII erwarten. Die Verdünnungsreaktion, wie bei 5) vorgenommen, führte jedoch nur zu einer geringen

Menge destillierbaren Amins; nach dessen Acetylierung gelang es nicht, tertiäre Amine zu isolieren.



XXXI



XXXII

XXXII wurde zu Vergleichszwecken auf anderem Wege bereitet (s. Exper. Teil).

e) Zusammenfassung.

Das neue Syntheseprinzip der innermolekularen Aminierung über die Zwischenstufe des Arins bewährte sich bei der Darstellung einer Reihe von N-Heterocyclen:

N-Methyl-phenmorpholin, N,N'-Dimethyl-tetrahydrochinoxalin, N-Methyl-indolin, N-Methyl-tetrahydrochinolin, 1-Methyl-1-aza-2,3-benzo-cycloocten-(2), ausserdem N-Phenyl-tetrahydrochinolin und N,N'-Dimethyl-indazolin, die meines Wissens erstmalig dargestellt wurden.

Diese Beispiele erschöpfen in keiner Weise die Möglichkeit des Verfahrens, das es auch gestattet, durch den Einfluss der Ringgrösse neuen Einblick in den Chemismus von Arinreaktionen zu gewinnen.

B. EXPERIMENTELLER TEIL

I. Darstellung der Ausgangsmaterialien und Vergleichspräparate

1. N-Methyl-2-(m-chlorphenyl)-äthylamin (I)

a) m-Chlor-benzyl-chlorid.

In Anlehnung an die allgemeine Vorschrift von KHARASCH^{2,3)} wurden 380 g m-Chlortoluol (3.0 Mol) mit 220 g Sulfurylchlorid (1.63 Mol) und 0.5 g Dibenzoyl-peroxyd langsam auf 139-140° erhitzt und 7 Stunden bei dieser Temperatur gehalten; nach 2, 4 und 6 Stunden wurden jeweils weitere 0.5 g Dibenzoyl-peroxyd zugesetzt. Bei der anschliessenden Fraktionierung ging bis 98°/13 Torr das überschüssige m-Chlor-toluol über. Bei 98-101°/13 Torr (Lit.^{2,4,25)} 213-214°/740 Torr bzw. 110-111°/25 Torr) folgten 190 g m-Chlor-benzylchlorid als farbloses Öl (72% d. Th., bezogen auf Chlorierungsmittel).

b) m-Chlor-hydrozimtsäure.

Nach der etwas abgewandelten Methode von KENNER u. WITHAM²⁴⁾ wurden 27.0 g Na (1.2 g-Atom) in 700 ccm Äthanol (nach dem Phthalester-Verfahren von letzten Wasserspuren befreit) gelöst und mit 320 g Malonsäure-diäthylester (2.0 Mol) versetzt. Innerhalb 2 Stunden wurden 162 g m-Chlor-benzylchlorid unter Rühren zugetropft und anschliessend 5 Stunden am Rückflusskühler gekocht. Nach Abziehen des Äthanol im Vakuum und Zugabe der gleichen Menge verdünnter Salzsäure trennte sich der Ester als schwerere Schicht ab. Trocknen über CaCl₂ und Vakuumdestillation ergaben einen Vorlauf an Malonester, dem bei 151°/3 Torr 183 g m-Chlor-benzyl-malonester folgten (64% d. Th.) (Lit.²⁴⁾ 213-214°/40 Torr). Die Verseifung des Esters erfolgte durch 10ständiges Kochen mit überschüssiger äthanolischer NaOH. Die m-Chlor-hydrozimtsäure erhielt ich durch Decarboxylierung der mit HCl gefällten Dicarbonsäure bei 160° Ölbadtemperatur. Sie schmolz nach Umlösen aus Petroläther (40-80°) bei 72-73° (Lit.²⁴⁾ 73-74°). Ausbeute: 68.2 g (60% bezogen auf die Esterfraktion).

c) 2-(m-Chlorphenyl)-äthylamin.

80.0 g m-Chlor-hydrozimtsäure wurden in 350 ccm thiophenfreiem abs. Benzol gelöst und mit 300 ccm konzentrierter Schwefelsäure auf 50° erwärmt. Unter Rühren wurden innerhalb 4 Stunden 40 g Natriumazid eingetragen, wobei ohne äussere Wärmezufuhr die Temperatur der Reaktionsmischung bei etwa 50° blieb. Nach einer weiteren Stunde im 50°-Bad wurde gekühlt und auf Eis gegossen. Die Suspension des Aminsulfats wurde unter Kühlung alkalisch gemacht und ausge-

äthert. Bei 111-113°/12 Torr destillierten 57.2 g des primären Amins (85% d. Th.) als farblores Öl mit $n_D^{20} = 1.5512$.

Das saure Oxalat lässt sich aus Methanol/Essigester zu farblosen Blättchen vom Schmp. 184.5-185.5° umkristallisieren.

(Kö 12) 4.183 mg Substanz, 7.53 mg CO₂, 1.848 mg H₂O
 C₈H₁₀ClN · C₂H₂O₄ (245.7) Ber. C 48.88 H 4.92
 Gef. C 49.14 H 4.94

d) N-(2-(m-Chlorphenyl)-äthyl)-formamid.

57.0 g (0.365 Mol) des primären Amins c) wurden mit 500 g (6.75 Mol) Äthyl-formiat 3 Stunden unter Rückfluss gekocht²⁶⁾. Nach Abziehen des überschüssigen Esters ging der quantitativ gebildete Formamid-Abkömmling bei 130-133°/0.005 Torr über.

e) N-Methyl-2-(m-chlorphenyl)-äthylamin.

67.0 g obiger N-Formyl-Verbindung in 100 ccm Äther wurden innerhalb einer Stunde in 420 ccm ätherische 1 m-Lithiumaluminiumhydrid-Lösung¹⁵⁾ eingetropft. Nach 6stündigem Kochen unter Rückfluss wurde vorsichtig mit Methanol und Wasser hydrolysiert, der Niederschlag abfiltriert und dreimal mit Äther ausgekocht. Das mit 2n-Schwefelsäure ausgeschüttelte und wieder mit Alkali freigesetzte Amin (37.6 g = 64% d. Th.) ging bei 112-116°/12 Torr über und zeigte $n_D^{20} = 1.5349$. Das saure Oxalat ist kristallisationsfreudig und schmolz nach Umlösen aus Methanol-Essigester bei 195°.

(Kö 6) 4.209 mg Substanz, 7.892 mg CO₂, 1.971 mg H₂O
 C₉H₁₂ClN · C₂H₂O₄ (259.7) Ber. C 50.87 H 5.44
 Gef. C 51.17 H 5.24

2. N-Methyl-2-(o-chlorphenyl)-äthylamin (II)

Die Synthese dieses sekundären Amins erfolgte analog der des m-Isomeren. Es werden daher hier nur die physikalischen und analytischen Daten wiedergegeben:

Die radikalische Chlorierung des o-Chlor-toluols lieferte in 72proz. Ausbeute o-Chlor-benzylchlorid mit Sdp. 14 96.5-98° (Lit.²⁷⁾ 211-220°). Die wie unter 1 b) angeführte Malonester-Synthese gab 67% d. Th. an o-Chlor-benzyl-malonester mit Sdp. 0.06 125°. Nach Verseifen und Decarboxylieren kam die o-Chlor-hydrozimmaräure aus viel Wasser in Form farbloser Nadeln vom Schmp. 95-96° (Lit.²⁸⁾ 97°). Die Ausbeute betrug 77% bezogen auf substituierten Malonester.

Der K. F. Schmidt-Abbau der Säure führte glatt zu 82% d. Th. an 2-(o-Chlorphenyl)-äthylamin mit Sdp. ₁₂ 105-108°. Die wie unter 1 d) beim m-Isomeren beschriebene Formylierung des primären Amins führte in 79proz. Ausbeute zum öligen 2-(o-Chlorphenyl)-äthyl-formamid (Sdp. _{0,005} 124-127°). Durch Reduktion mit Lithium-aluminium-hydrid (s. 1 e)) erhielt ich das bei 109-112°/12 Torr destillierende N-Methyl-2-(o-chlorphenyl)-äthylamin in 58proz. Ausbeute; $n_D^{20} = 1.5355$. Das in Wasser bereitete saure Oxalat kristallisierte aus Methanol in farblosen verfilzten Nadeln vom Schmp. 193-194°.

(Kö 10) 3.953 mg Substanz, 7.360 mg CO₂, 1.887 mg H₂O
 C₉H₁₂ClN · C₂H₂O₄ (259.7) Ber. C 50.87 H 5.44
 Gef. C 50.81 H 5.34

3. N-Methyl-3-(m-chlorphenyl)-propylamin (IX)

a) m-Chlor-hydrozimtsäure-chlorid.

m-Chlor-hydrozimtsäure wurde mit der gleichen Gewichtsmenge reinem Thionylchlorid bis zur Beendigung der HCl-Entwicklung am Dampfbad erwärmt. Nach Abziehen des überschüssigen SOCl₂ destillierte das Säurechlorid bei 143-144°/12 Torr (Lit. ²⁴) 161°/39 Torr). Die Ausbeute belief sich auf 86%.

b) m-Chlor-hydrozimtsäure-methylamid.

Aus 2 Tropftrichtern liess ich 56.0 g m-Chlor-hydrozimtsäure-chlorid und 140 ccm 2n NaOH unter Rühren zu 100 ccm eisgekühlter wässriger Methylamin-Lösung (31proz.) fliessen. Das farblose Produkt wurde abgesaugt und mit Wasser gewaschen, das Filtrat ausgeäthert. Das vereinigte Rohamid ging bei 155-165°/0.6 Torr über: 40.1 g (73% d. Th.). Aus Petroläther kamen verfilzte Nadeln vom Schmp. 52-53°.

c) N-Methyl-3-(m-chlorphenyl)-propylamin.

Die ätherische Lösung des unter b) beschriebenen Methylamids (39.0 g in 100 ccm) tropfte ich unter Rühren zu 350 ccm 0.97 m Lithium-aluminiumhydrid-Lösung. Nach 30 Stunden Kochen unter Rückfluss wurde hydrolysiert, der Hydroxydniederschlag mit Äther ausgezogen und das Amin über die wässrig-salzsäure Phase isoliert. Bei 132-135°/12 Torr gingen 21.1 g (63% d. Th.) Amin als Öl mit $n_D^{20} = 1.5275$ über. Das aus Äther gefällte neutrale Oxalat wurde aus wenig Methanol-Essigester zu farblosen, bei 175° schmelzenden Blättchen umkristallisiert.

(Kö 5) 3.745 mg Substanz, 7.886 mg CO₂, 2.175 mg H₂O
 2 C₁₀H₁₄ClN · C₂H₂O₄ (457.4) Ber. C 57.77 H 6.61
 Gef. C 57.47 H 6.50

4. N-Methyl-3-(o-chlorphenyl)-propylamin (X)

Die Darstellung entspricht der beim m-Isomeren beschriebenen: In 88proz. Ausbeute wurde das bei 141°/18 Torr siedende o-Chlor-hydrozimtsäure-chlorid aus SOCl_2 und o-Chlor-hydrozimtsäure erhalten (Lit. ^{28 b)} 135-158°/20 Torr). Es liess sich mit Methylamin/Natronlauge in das bei 125-133°/0.005 Torr siedende und bei 65-66° schmelzende o-Chlor-hydrozimtsäure-methylamid in 77-proz. Ausbeute überführen.

Durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid erhielt ich daraus das N-Methyl-3-(o-chlorphenyl)-propylamin analog dem Produkt von 3 c) in 58% d. Th.. Das farblose Öl destillierte bei 127°/13 Torr und wird durch $n_D^{20} = 1.5288$ charakterisiert. Aus Wasser schied sich das saure Oxalat ab, das nach Umlösen aus Methanol bei 182-183° schmolz.

(Kö 14) 4.516 mg Substanz, 8.72 mg CO_2 , 2.48 mg H_2O
 $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{ClN} \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ (273.7) Ber. C 52.71 H 5.89
 Gef. C 52.69 H 6.15

5. N-Methyl-indolin (V)

a) N-Methyl-indol.

Die Methylierung des Indols erfolgte nach SAXTON u. POTTS ²⁹⁾: 5.00 g Na wurden in 400 ccm flüssigem Ammoniak gelöst, mittels 0.20 g $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ in das Amid übergeführt und mit 22.4 g Indol in 40 ccm abs. Äther tropfenweise versetzt. Nach 10 min. Rühren wurden 30.0 g Methyljodid zuge tropft und nach weiteren 15 Minuten das Ammoniak verdampft. Durch Hydrolyse des Rückstands mit 50 ccm Wasser und Ausäthern isolierte ich 15.0 g (60% d. Th.) öliges N-Methyl-indol mit Sdp. 134-135°/12 Torr.

b) N-Methyl 2, 3-dihydroindol.

Bei der partiellen Reduktion des N-Methylindols nach M. WENZING ³⁰⁾ erhielt ich in 40proz. Ausbeute das bei 89°/10 Torr destillierende N-Methyl-indolin, das ich über das Oxalat (Schmp. 103-104°, Lit. ³⁰⁾ 103-104°) reinigte:

15.0 g N-Methylindol wurden in 50 ccm Äthanol gelöst und während 1.5 Stunden abwechselnd portionsweise mit 30.0 g Zinkstaub und 75 ccm konzentrierter HCl versetzt. Die filtrierte Reaktionslösung wurde mit Alkali versetzt und das Amin mit Äther isoliert.

6. N-Methyl-2-phenyl-äthylamin (VI)

Beim Kochen von 15.0 g 2-Phenyl-äthylamin mit 60.0 g Äthyl-format bildete sich nach 3 Stunden zu 81% das Phenäthyl-formamid, das bei 140-143°/13 Torr destillierte (Lit. ³¹⁾ 205°/15 Torr). 6stündige Reduktion von 8.00 g in 80 ccm 0.8 m siedender ätherischer LiAlH₄-Lösung lieferte in 67% d. Th. das N-Methyl-2-phenyl-äthylamin (Sdp. 18 91-93°, Lit. ³²⁾ 205°).

7. N-Methyl-3-phenyl-propylamin

Unter Eiskühlung wurden 25 ccm 48proz. HBr mit 6 ccm konz. H₂SO₄ versetzt, 25.0 g 3-Phenyl-propanol zuge tropft und nochmals 5 ccm konz. H₂SO₄ zugegeben. Nach 2 Stunden gelindem Sieden wurde auf Eis gegossen und ausgeäthert. Bei 110-112°/12 Torr destillierten 20.4 g 3-Phenyl-propylbromid (55% d. Th., Lit. ³³⁾ Sdp. 16 111°). Ich erhitzte es mit der zehnfachen Menge Methylamin-gesättigten abs. Alkohols 24 Stunden im Autoklaven auf 100°, zog das Lösungsmittel ab, versetzte den Rückstand mit Äther und isolierte das N-Methyl-3-phenyl-propylamin über die salzsaure wässrige Phase. Es destillierte von 103-105°/10 Torr (Lit. ³⁴⁾ 110°/17 Torr). Die Ausbeute betrug 62% d. Th..

8. N-Methyl-1, 2, 3, 4-tetrahydrochinolin (XI)

Ein durch katalytische Hydrierung des Chinolin-jodmethyllats ³⁵⁾ dargestelltes Präparat zeigte $n_D^{23} = 1.5795$ (Lit. ³⁶⁾ $n_D^{23.1} = 1.5802$). Das Präparat schmolz bei langsamem Erwärmen ganz bei 122°, bei raschem Erhitzen zum Teil bei 144°; es dürfte sich um polymorphe Formen handeln.

9. 1, 2-Dihydro-indol

Das nach dem wenig ergiebigen Verfahren analog 5 b) bereitete Präparat wurde über das saure Oxalat gereinigt, das nach Umlösen aus Äthanol Schmp. 128° zeigte (Lit. ³⁷⁾ 128°). Das Indolin wies $n_D^{20} = 1.5899$ und Sdp. 12 100-101° auf.

10. N-(3-(m-Chlorphenyl-)propyl)-anilin (XVI)

α) a) 3-(m-Chlorphenyl-)propanol-(1).

77.0 g m-Chlor-hydrozimtsäure-methylester tropfte ich zu 220 ccm 1.3 m ätherischer LiAlH₄-Lösung und kochte die eiskaltende Reaktionslösung 2 Stunden unter Rückfluss. Nach der Hydrolyse mit Methanol und Schwefelsäure extrahierte

ich mit Äther 47.2 g (75% d. Th.) des farblosen Alkohols vom Sdp. $_{13}$ 145° ($n_D^{21} = 1.5425$).

b) 3-(m-Chlorphenyl-propylbromid-(1).

39 ccm 48proz. HBr, 9 ccm konz. H_2SO_4 und 47.0 g m-Chlorphenyl-propanol wurden unter Eiskühlung gemischt, mit 7 ccm konz. Schwefelsäure versetzt und 2 Stunden zu gelindem Sieden erhitzt. Nach Aufgiessen auf Eis wurde das Rohbromid zweimal mit dem gleichen Volumen konz. H_2SO_4 geschüttelt, mit eiskalter Sodalösung und mit Wasser gewaschen. Bei $141^\circ/10$ Torr destillierten 38.2 g (59% bezogen auf eingesetztes Propanolderivat) des Propylbromidabkömmlings als farbloses Öl mit $n_D^{25} = 1.5577$.

c) N-(3-(m-Chlorphenyl-)propyl)-anilin.

30.0 g obigen Bromids gingen beim 6stündigen Erhitzen (100°) mit 125 g Anilin in 70proz. Ausbeute in das gewünschte Produkt über, das nach Versetzen des Reaktionsgemisches mit 2n NaOH und Abtrennen der organischen Phase bei $155-157^{\circ}/0.01$ Torr siedete. Das saure Oxalat lässt sich aus Methanol umkristallisieren und schmilzt dann bei 124.5° .

(Kö 9) 3. 337 mg Substanz, 1. 407 mg CO₂, 1. 526 mg H₂O
C₁₅H₁₆ClN · C₂H₂O₄ (335.8) Ber. C 60.80 H 5.40
Gef. C 60.57 H 5.12

β) m-Chlor-hydrozimtsäure-anilid und Reduktion.

m-Chlor-hydrozimsäurechlorid (s. 3 a) wurde zu überschüssigem eisgekühltem Anilin unter Rühren eingetropft, die ätherische Lösung des Ansatzes mit 2n HCl gewaschen und das Anilid aus verdünntem Äthanol umgelöst; Farblose Kristalle vom Schmp. 86° (80% d. Th.) 25.0 g wurden mit 200 mMol LiAlH_4 in 400 ml Äther 30 Stunden unter Rückfluss gekocht. Hydrolyse und Extraktion des Amins mit Äther ergaben 16.1 g N-(3-(m-Chlorphenyl)-n-propyl-anilin (Sdp. o. oot 152° , 68% d. Th., $n_D^{25} = 1.5952$).

11. N-(3-(o-Chlorophenyl)-propyl)-anilin (XVII)

Beide Darstellungsverfahren waren wie beim m-Isomeren erfolgreich.

α)-o-Chlor-hydrozimsäure-äthylester (Sdp.₁₂ 150°, $n_D^{25} = 1.5090$) wurde in 9 lproz. Ausbeute mit LiAlH₄ (s. 10 a) zum 3-(o-Chlorphenyl)-propanol reduziert; Sdp.₁₀ 140°, $n_D^{25} = 1.5395$. Der Alkohol wurde wie unter 10 b) in das Bromid übergeführt und dieses ohne weitere Reinigung sofort mit Anilin zur Reaktion gebracht. Nach Einengen fiel mit 2n HCl das Hydrochlorid des N-(3-(o-Chlor-

phenyl-)propyl)-anilins, das mit Benzol gewaschen und mit Natronlauge zersetzt wurde. Die freie Base (73% bezogen auf die Propanolverbindung) siedete bei $160^{\circ}/0.007$ Torr, zeigte $n_D^{25} = 1.5960$ und bildete ein bei 144° schmelzendes saures Oxalat.

(Kö 58) 5.201 mg Substanz, 3.120 mg H_2O , 13.950 mg CO_2
 $C_{15}H_{16}ClN$ (245.8) Ber. C 73.30 H 6.56
 Gef. C 73.18 H 6.71

β) o-Chlor-hydrozimtsäure-anilid und Reduktion.

Analog 10 β) wurde das bei $99-101^{\circ}$ schmelzende Anilid (aus Äthanol umkristallisiert) in 76% d. Th. bereitet. Es löste sich erst in viel Äther und wurde dann wie oben mit $LiAlH_4$ reduziert. Das schwer lösliche Hydrochlorid wurde wieder mit Benzol gewaschen und lieferte in 80proz. Ausbeute das N-(3-(o-Chlor-phenyl)-propyl)-anilin (Sdp. $155-158^{\circ}/0.01$ Torr).

Das Tosylat schmolz nach Umlösen aus Methanol bei $105-106^{\circ}$

(Kö 56) 2.628 mg Substanz, $25^{\circ}C$, 721 Torr, 0.078 ccm N_2
 $C_{22}H_{22}ClNO_2S$ (399.9) Ber. N 3.50
 Gef. N 3.23

12. N-Phenyl-1, 2, 3, 4-tetrahydrochinolin (XVIII)

a) N-Phenyl-2-keto-1, 2, 3, 4-tetrahydrochinolin.

β -Chlor-propionsäure ³⁸⁾ führte ich mit Thionylchlorid ins β -Chlor-propionylchlorid (90% d. Th., Sdp. $140-142^{\circ}$) über und setzte dieses mit Diphenylamin in Aceton ³⁹⁾ zum β -Chlorpropionyl-diphenylamin um (Schmp. 96° , 88% bezogen auf das Säurechlorid), das beim Schmelzen mit Aluminiumchlorid ³⁹⁾ in 43.5% d. Th. in N-Phenyl-2-keto-1, 2, 3, 4-tetrahydrochinolin überging (Schmp. 120° , Lit. 122°)

b) N-Phenyl-1, 2, 3, 4-tetrahydrochinolin.

4.10 g der Ketoverbindung wurden als ätherische Lösung zu 520 mg $LiAlH_4$ in 250 ml Äther getropft. Nach 36 Stunden Kochen unter Rückfluss arbeitete ich wie üblich auf; 3.33 g (87% bezogen auf das Lactam) schwach gelbes Öl destillierten bei $130^{\circ}/0.05$ Torr.

(Kö 34) 4.937 mg Substanz, 0.296 ccm N_2 , $24.5^{\circ}C$, 761 Torr
 $C_{15}H_{15}N$ (209.3) Ber. N 6.69, Gef. N 6.89

Zur Charakterisierung eignet sich das hellgelbe, kristalline Hydrojodid, das aus Äther mit konz. HJ gefällt wurde und sich gegen 147° zersetzt.

(Kö 35) 4.409 mg Substanz, 8.63 mg CO_2 , 1.99 mg H_2O
 $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N} \cdot \text{HJ}$ (337.2) Ber. C 53.43 Ber. H 4.79
 Gef. C 53.42 Gef. H 5.05

5.626 mg Substanz, 29°C , 734 Torr, 0.21 ccm N_2
 Ber. N 4.16
 Gef. N 4.24

Säureäquivalent: 210.41 mg Substanz, 625 ccm 0.10 n NaOH 337.8
 147.07 mg 4.39 335.9

Behandelt man das N-Phenyl-tetrahydrochinolin bei Zimmertemperatur mit Brom in Chloroform, so erfolgt offensichtlich in den beiden p-Stellungen zum Stickstoff Substitution: Das IR-Spektrum zeigt den 1,2,4- und p-Substitutionstyp im wagging-Gebiet des aromatischen Wasserstoffs. (Farbl. Prismen, Schmp. 90°)

(Kö 38) 4.495 mg Substanz, 8.07 mg CO_2 , 1.42 mg H_2O
 $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NBr}_2$ (367.1) Ber. C 49.07 H 3.57
 Gef. C 48.99 H 3.53

6.973 mg Substanz, 0.234 ccm N_2 , 24°C , 735 Torr
 Ber. N 3.82 Gef. N 3.82

13. N-Methyl-2-(m-brom-phenoxy)-äthylamin (XXI b)

a) 2-(m-Bromphenoxy)-äthylbromid.

m-Nitrobrombenzol wurde in 96proz. Äthanol mit Raney-Nickel bei Zimmertemperatur und Normaldruck hydriert. Das in 70proz. Ausbeute gebildete m-Bromanilin (Sdp. $_{12}$ 125° , Schmp. des Acetylderivats 86° (Lit. ⁴⁰⁾ 87.5°) ergab nach Org. Synthesen ⁴¹⁾ beim Zersetzen des Diazoniumsalzes über Na_2SO_4 und 66proz. H_2SO_4 65% d. Th. m-Bromphenol mit Sdp. $_{12}$ $107-109^{\circ}$. Die Verätherung zum 2-(m-Bromphenoxy)-äthylbromid erfolgte unter den für γ -Phenoxypropylbromid beschriebenen Bedingungen ⁴²⁾. Das farblose Reaktionsprodukt fiel in 37proz. Ausbeute an, siedete bei $160-165^{\circ}/13$ Torr und zeigte $n_D^{20} = 1.5902$.

b) N-Methyl-2-(m-bromphenoxy)-äthylamin.

14.0 g m-Bromphenoxy-äthylbromid und 30 ccm gesättigte, abs. alkoholische Methylaminlösung erwärmte ich 24 Stunden im Autoklaven auf 100° . Nach Abziehen des Äthanol wurde der Rückstand mit Äther/Salzsäure behandelt und das Amin mit Alkali wieder freigesetzt. 5.80 g (50% d. Th.) farblose Base destillierten bei $143-146^{\circ}/12$ Torr. Das aus Wasser gefällte saure Oxalat schmolz nach

Umkristallisieren aus Methanol/Essigester in Form farbloser, verfilzter Nadelchen bei 204-205°.

(Kö 16) 4.348 mg Substanz, 6.59 mg CO₂, 1.74 mg H₂O
 C₉H₁₂BrNO · C₂H₂O₄ (320.2) Ber. C 41.27 H 4.41
 Gef. C 41.36 H 4.48

14. N-Methyl-2-(m-Chlorphenoxy)-äthylamin (XXI a)

Aus m-Chlorphenol und Äthylbromid wurde analog 13 a) zu 65% d. Th. 2-(m-Chlorphenoxy)-äthylbromid gewonnen (Sdp. 14 150-155°). Dieses liess sich mit äthanolischer Methyaminlösung bei 100° im Autoklaven in das bei 133-136°/13 Torr siedende N-Methyl-2-(m-chlorphenoxy)-äthylamin überführen (n_D²⁰ = 1.5444, 69% d. Th.).

Aus Wasser gefällt und aus viel Methanol/Essigester umgelöst schmolz das saure Oxalat bei 209°.

(Kö 29) 2.958 mg Substanz, 5.157 mg CO₂, 1.359 mg H₂O
 C₉H₁₂ClNO · C₂H₂O₄ (275.7) Ber. C 47.92 H 5.12
 Gef. C 47.58 H 5.14

15. N-Methyl-2-(o-chlorphenoxy)-äthylamin (XXIII)

Wie unter 13) erhielt ich das 2-(o-Chlorphenoxy)-äthylbromid als farbloses Öl vom Sdp. 10 135-136° in 45proz. Ausbeute. Nach der Reaktion mit Methyamin in Äthanol hatte sich der grösste Teil des basischen Produktes als Hydrobromid abgeschieden. Das N-Methyl-2-(o-chlorphenoxy)-äthylamin ging bei 136°/14 Torr als farbloses Öl über und zeigte n_D²⁰ = 1.5350. Die seidigen Blättchen des Oxalats schmolzen nach Umlösen aus viel Methanol bei 182-183°.

(Kö 15) 4.365 mg Substanz, 7.65 mg CO₂, 2.07 mg H₂O
 C₉H₁₂ClNO · C₂H₂O₄ (275.7) Ber. C 47.92 H 5.12
 Gef. C 47.83 H 5.31

16. N-Phenyl-2-[m-bromphenoxy]-äthylamin

14.0 g m-Bromphenoxy-äthylbromid wurden mit 50 g Anilin 10 Stunden auf 125° erwärmt, nach dem Erkalten in 2n HCl aufgenommen und mit Äther aus-gezogen. Nach Alkalischemachen der sauren Phase wurde in Äther eingeschüttelt. Bei 154°/0.01 Torr destillierten 10.6 g blassgelbe, kristallin erstarrende Base (73% d. Th.). Nach Umlösen aus Methanol zeigte die farblose Verbindung Schmp. 64.5-65°.

(Kö 17) 4.305 mg Substanz, 9.07 mg CO₂, 1.86 mg H₂O
C₁₄H₁₄BrNO (292.2) Ber. C 57.55 H 4.83
Gef. C 57.49 H 4.83

17. N-Methyl-phenmorpholin (XXII)

O-Nitrophenoxy-essigsäure (nach JACOBS u. HEIDELBERGER ⁴³⁾ aus o-Nitrophenol und Chloressigsäure dargestellt) führte ich durch Kochen mit 2n NaOH und FeSO₄ in Phenmorpholon über, das nach Ansäuern und Umlösen aus Wasser bei 167° (Lit. ⁴³ 169°) schmolz (Ausbeute 41%). Im Autoklaven bildete sich mit NaOCH₃ und CH₃J nach 12stündigem Erhitzen auf 135° in 71% Ausbeute das bei 57-59° schmelzende N-Methyl-phenmorpholon (Lit. ⁴⁴) Schmp. 58-59°, Sdp. 149-152°. 11.0 g davon wurden als Ätherlösung zur Suspension von 1.60 g LiAlH₄ in 200 ccm Äther getropft und 32 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach Hydrolyse und üblicher Aufarbeitung destillierten 5, 10 g (48% d. Th.) N-Methyl-phenmorpholin bei 113-116°/9 Torr. Das Pikrolonat kam aus Äthanol mit Schmp. 164-165° (Lit. ⁴⁵ 165-166°).

18. N-(m-Chlorphenyl)-N, N'-dimethyl-äthylendiamin (XXIV)

a) N-Methyl-m-chloranilin.

Ameisensäure im Überschuss reagierte mit m-Chloranilin beim Stehen über Nacht quantitativ zu m-Chlor-formanilid, das nach Abziehen der überschüssigen Säure i. V. und Umlösen aus Cyclohexan einen Schmp. 56-57° (Lit. ⁴⁶) 57-58°) besaß. In äthanolischer Lösung methylierte ich nach PICTET u. CREPIEU ⁴⁷⁾ mittels CH₃J und KOH und verseifte das Formanilid sofort durch Kochen mit konz. Salzsäure. Auf Zusatz von Alkali schied sich das N-Methyl-m-chloranilin ab, das bei 105°/10 Torr destillierte (81% d. Th.).

b) N-(m-Chlorphenyl)-N, N'-dimethyl-äthylendiamin.

Das oben gewonnene sekundäre Anilin wurde analog der Vorschrift für das chlorfreie Produkt ⁴⁸⁾ mit 1.5 Äquivalenten Äthylendibromid 11 Stunden auf 100° erwärmt. Das überschüssige Äthylendibromid zog ich nach schwachem Ansäuern mit Äther aus. Da sich das N-Methyl-N-(2-bromäthyl)-m-chloranilin bei der Destillation der freien Basen zersetzte, wurde das Rohprodukt 12 Stunden mit konz. HCl unter Rückfluss gekocht und das Amin isoliert. In bescheidener Ausbeute gab die Destillation die Chloräthyl-Verbindung als blassgelbes Öl (Sdp. 110°/0.05 Torr.) 35.0 g wurden mit 10 Äquivalenten Methylamin in abs. Äthanol 24 Stunden auf 100° erwärmt (Autoklav). Nach der üblichen Aufarbeitung destillierten 29.1 g (86% d. Th.) N-(m-Chlorphenyl)-N, N'-dimethyl-äthylendiamin als farbloses Öl über. Das Oxalat schmolz nach zweimaligem Umlösen aus Methanol bei 179-181°.

(Kö 27) 2.888 mg Substanz, 5.370 mg CO₂, 1.620 mg H₂O
 C₁₀H₁₅ClN₂ · C₂H₂O₄ (288.7) Ber. C 50.00 H 5.95
 Gef. C 50.74 H 6.28

(Kö 51) 3.289 mg Substanz, 0.310 ccm N₂, 29° C, 724 Torr
 Ber. N 9.71 Gef. N 10.15

19. 1,4-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin (XXV)

3.00 g 1,2,3,4-Tetrahydrochinoxalin (aus Brenzkatechin und Äthylendiamin in stark schwankender Ausbeute nach ⁴⁹⁾ bereitet) wurden mit 20 ccm wasserfreier Ameisensäure 2 Tage unter Stickstoff behandelt. Nach Abziehen der überschüssigen Säure i. V. wurde der Rückstand mit Äther gewaschen; 3.52 g N,N'-Diformyl-tetrahydrochinoxalin mit Schmp. 119-122°, 83%. 3.50 g (18.4 mMol) wurden mit 25 mMol LiAlH₄ in 100 ml Äther nach dem Extraktionsverfahren während 6 Stunden reduziert. Nach normaler Aufarbeitung gingen im Mikrokölbchen bei 180-190° Badtemperatur/16 Torr bzw. 280-290° Normaldruck (Lit. ⁵⁰⁾ 280°) 2.48 g gelblichen Öls über (83% d. Th.). Das Pikrat schmolz bei 128-129° (Äthanol).

20. 1-(m-Chlorbenzyl)-1,2-dimethylhydrazin (XXVI)

a) Ich fand die Bereitung des 1,2-Dimethylhydrazins durch Methylierung des 1,2-Diformylhydrazins ⁵¹⁾ vorteilhafter, als die über 1,2-Dibenzoylhydrazin ⁵²⁾: Sdp. 76°, $n_D^{25} = 1.3988$, Oxalat-Schmp. 131° (Lit. ⁵³⁾ 132°, $n_D^{20} = 1.4209$. Aus dem Gemisch von 10 g m-Chlor-benzylchlorid (1 a) und 20 g 1,2-Dimethylhydrazin wurde nach 12stündigem Aufbewahren bei Raumtemperatur das überschüssige Dimethylhydrazin abgezogen. Als basisches Reaktionsprodukt gingen 4.45 g blassgelbes Öl bei 125-130°/13 Torr über. ($n_D^{20} = 1.5404$).

b) Die m-Chlor-benzylisierung des Hydrazins bedarf besonderer Massnahmen, um die bevorzugte 1,1-Dialkylierung zu unterdrücken. 100 g m-Chlor-benzylchlorid wurden innerhalb 4 Stunden in das siedende Gemisch von 500 ccm 80proz. Hydrazinhydrat und 500 ccm Äthanol eingetragen. Beim Einengen unter 15 Torr bildeten sich 2 Phasen, von denen die schwerere 74.2 g m-Chlorbenzyl-hydrazin mit Sdp. ₁₅ 150-152° lieferte (76% d. Th., $n_D^{25} = 1.5721$). Aus wässriger Lösung fällt das saure Oxalat, das nach Umlösen aus Äthanol und Wasser bei 191-192° unter Zersetzung schmilzt. Mit 99proz. Ameisensäure wurde daraus bei 100° das 1-(m-Chlorbenzyl)-1,2-diformylhydrazin erhalten. Aus Methanol kamen 74% d. Th. farblose Blättchen vom Schmp. 110°.

(Kö 41) 7.617 mg Substanz, 14.212 mg CO₂, 2.920 mg H₂O
 C₉H₉ClN₂O₂ (212.6) Ber. C 50.85 H 4.27
 Gef. C 50.92 H 4.29
 4.264 mg Substanz, 0.505 ccm N₂, 23° C, 729 Torr
 Ber. N 13.18 Gef. N 13.10

28.5 g davon (134 mMol) wurden mit 213 mMol LiAlH₄ in 220 ccm Äther unter N₂ reduziert. Das Formylderivat wurde dazu langsam eingetragen und 6 Stunden unter Rückfluss gekocht. Normale Aufarbeitung lieferte ein blassgelbes Öl, das bei 121-126°/13 Torr destillierte (18.2 g, 74% d. Th., n_D²⁵ = 1.5327). Das saure Oxalat des N,N'-Dimethyl-(m-chlorbenzyl)-hydrazins schied sich aus Wasser ab und zeigte nach dem Umlösen aus Aceton (Nadelchen) Schmp. 107-108°.

(Kö 43) 5.651 mg Substanz, 9.965 mg CO₂, 2.870 mg H₂O
 C₉H₁₃ClN₂ · C₂H₂O₄ (274.7) Ber. C 48.09 H 5.51
 Gef. C 48.12 H 5.68

21. N,N'-Dimethyl-indazolin (XXVII)

23.7 mMol 1,2-Dimethyl-indazoliniumjodid⁵⁴⁾ wurden mit 0.5 m LiAlH₄-Lösung in Äther (50 mMol) 15 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach Zersetzung des überschüssigen Hydrids mit Wasser liess sich mit Äther XXVII als ein schwachgelbes Öl isolieren, das bei 138-140°/38 Torr siedet und n_D²⁵ = 1.5553 zeigt (64% d. Th.).

22. N-Methyl-5-(m-chlorphenyl)-n-pentylamin-(1) (XXVIII)

a) 1-(m-Chlorbenzoyl)-4-phenoxy-n-butan.

145 g 4-Phenoxy-n-butylbromid-(1), analog der Propylverbindung bereitet⁴²⁾ (Lit.⁵⁵⁾, Schmp. 41°, wurden in 220 ccm Äther mit 15.4 g Magnesiumspänen in 100 ccm Äther zur Reaktion gebracht. Unter Eiskühlung und kräftigem Rühren trug ich anschliessend 98.0 g trockenes CdCl₂ portionsweise ein und erhitze das Gemisch 45 Minuten zum Sieden. Nach Abziehen des Äthers und Austausch gegen thiophenfreies Benzol setzte ich unter energischem Rühren die cadmiumorganische Verbindung mit 89 g m-Chlorbenzoylchlorid (0.51 Mol), innerhalb 20 Minuten zugepft, um.

Die freiwerdende Reaktionswärme führte zu spontanem Sieden. Nach 1stündigem Rückflusssochen wurde auf Eis gegossen, mit 20proz. H₂SO₄ angesäuert und in Benzol aufgenommen. Nach einem Vorlauf gingen bei 170-200°/0.002 Torr 80.5 g des gewünschten Ketons als farbloses kristallin erstarrendes Öl über (55% d. Th.). Nach Umlösen aus Methanol lag der Schmp. bei 57-58°.

(Kö 42) 4.548 mg Substanz, 11.740 mg CO₂, 2.530 mg H₂O
 C₁₇ H₁₇ ClO₂ (288.8) Ber. C 70.70 H 5.93
 Gef. C 70.44 H 6.22

b) 1-(m-Chlorphenyl)-5-phenoxy-n-pentan.

Die Wolff-Kishner-Reduktion des Semicarbazons (wie üblich bereitet, Schmp, 110-112°, 87% Ausbeute) vollzog sich glatt, wenn g-Quantitäten, mit dem halben Gewicht gepulvertem KOH gemischt, unter 0.005 Torr auf 200° erhitzt wurden. Im Anschluss an die N₂-Entwicklung destillierte das Reaktionsprodukt sofort als farbloses, zähes Öl.

(Kö 52) 4.799 mg Substanz, 3.050 mg H₂O, 12.968 mg CO₂
 C₁₇ H₁₉ ClO (274.8) Ber. C 74.40 H 6.96
 Gef. C 73.74 H 7.11

Das IR-Spektrum zeigte keine Carbonylbande, im Bereich der CH-wagging Schwingungen liess sich keine Monosubstitution erkennen. Schon bei 5 g-Ansätzen versagte die Methode, da die Reaktionswärme nicht genügend rasch abgeleitet und das grössere N₂-Volumen nicht schnell genug abgepumpt werden kann. Triäthanolamin⁵⁶⁾ bewährte sich als Solvens besser als Diglykol, wenngleich auch hier die Reduktion der Carbonylgruppe von teilweiser Chloreliminierung begleitet war: 30.0 g des Semicarbazons wurden mit 30.0 g KOH Pulver und 30 ccm 80proz. Hydrazinhydrat in 100 ccm Triäthanolamin auf 170-180° und nach Abklingen der N₂-Freisetzung noch 1 Stunde auf 200° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde in eiskalte, halbkonzentrierte HCl eingerührt und in Benzol aufgenommen. Der Eindampfdruckstand der mit Natronlauge und Wasser gewaschenen Benzollösung gab bei der Destillation 175 g blassgelbes Öl. Das IR-Spektrum wies keine Carbonylbande, dagegen neben den CH-wagging-Schwingungen des m-disubstituierten Benzolkernes auch schwach die für die Monosubstitution typischen Banden auf. Unbeschadet einer ca. 25% betragenden Beimischung von 1-Phenyl-5-phenoxy-n-pentan wurde die Chlorphenylverbindung weiter verarbeitet.

c) N-Methyl-5(m-chlorphenyl)-n-pentylamin-(1)

60 g obigen Gemischs wurden mit 300 ccm 48proz. HBr unter Zusatz von etwas rotem Phosphor in 4 Bombenrohren 20 Stunden auf 210° erhitzt. Die übliche Aufarbeitung ergab nach einem Phenolverlauf 43.6 g 5-[m-Chlorphenyl]-n-pentylbromid vom Sdp._{0.005} 90-115°, wie oben mit der chlorfreien Verbindung verunreinigt. 42 g Bromid wurden mit 150 ccm gesättigter, abs. äthanolischer Methylaminlösung im Rohr 20 Stunden auf 100° gehalten. Als Basenanteil erhielt ich bei 155-157°/12 Torr 25.7 g farbloses Öl. Die potentiometrische Bestimmung

des Chlors nach Aufschluss in der Parr-Bombe lehrte, dass dieses Öl zu 75.5% die gewünschte Verbindung enthielt; der Rest bestand aus dem chlorfreien sekundären Amin. Dieses Gemisch wurde für die Cyclisierungen eingesetzt.

Die Anreicherung des chlorhaltigen Produktes gelang über das saure Oxalat, dessen glänzende Blättchen nach dreimaligem Umlösen aus Methanol bei 164-165° schmolzen.

- (Kö 61) 3,510 mg Substanz, 2.160 mg H₂O, 7.163 mg CO₂
C₁₂H₁₈ClN · C₂H₂O₄ (301.8) Ber. C 55.72 H 6.68
Gef. C 55.69 H 6.88
- (Kö 55) 4,484 mg Substanz, 0.170 ccm N₂, 25° C, 727 Torr
Ber. N 4.64 Gef. N 4.15

23. 1-Methyl-1-aza-2,3-benzo-cycloocten-(2) (XXIX)

5.75 g Benzosuberone-isoxim⁵⁷⁾ (35.8 mMol) wurden zu 64 mMol LiAlH₄ in 70 ccm Äther langsam eingetragen. Nach 30-stündigem Rückflusssochen fielen bei der normalen Aufarbeitung 3.82 g farbloses 1-Aza-2,3-benzo-cycloocten (62% d. Th.) mit Sdp. 130-150° Badtemperatur/15 Torr an. Auch das beim 2-stündigen Kochen mit 9-proz. Ameisensäure in 98% Ausbeute erhaltene N-Formylderivat blieb flüchtig. 4.30 g davon tropfte man als ätherische Lösung langsam zu 60 mMol LiAlH₄ in 80 ccm Äther. Beim 5-stündigen Kochen am Rückflusskühler bildete sich die N-methylene Ringbase, die bei der üblichen Aufarbeitung als farbloses Öl vom Sdp. 135-145° Badtemperatur anfiel (3.26 g, 82% d. Th.). Das Infarotspektrum stand in Einklang mit der erwarteten Struktur.

24. N-Methyl-12-(m-chlorphenyl)-dodecylamin-(1) (XXXI)

a) 13-(m-Chlorphenyl)-10-keto-n-tridecansäure-äthylester.

117 g 3-(m-Chlorphenyl)-propylbromid (S. 34) wurden, wie S. 40 für 4-Phenoxy-butylbromid beschrieben, in die cadmiumorganische Verbindung übergeführt und mit 100 g Sebacinsäure-monoäthylester-chlorid umgesetzt. Die Aufarbeitung wie oben gab 144 g eines gelben Öls, dessen IR-Spektrum die Carbonylbanden eines Ketons und eines Esters, sowie die für m-disubstituierte Aromaten typische Absorption im Gebiet der CH-wagging-Schwingungen zeigte.

b) 13-(m-Chlorphenyl)-n-tridecansäure.

Obiges Rohprodukt wurde mit 140 g Semicarbazon-hydrochlorid und 210 g Natriumacetat in 1 Liter Äthanol 3 Stunden auf 60° erhitzt und nach 12 Stunden Stehenlassen filtriert. Nach Einengen unter 12 Torr fielen 145 g rohes Semicarbazon an, die ohne weitere Reinigung in zwei Portionen mit insgesamt 150 g

Hydrazinhydrat, 150 g gepulvertem KOH und 300 ml Triäthanolamin erhitzt wurden. Bei 120° schäumte das Reaktionsgemisch lebhaft, bei 205° setzte erneut Gasentwicklung ein, die nach 5 Stunden abgeklungen war. Nach Eingießen in überschüssige Säure nahm ich in Benzol auf und verseifte mit wässriger NaOH. Hierbei fiel teilweise das schwerlösliche Salz aus; die stabile Emulsion trennte sich erst nach dem Ansäuern. Durch Einengen der Benzollösung wurde die rohe 13-[m-Chlorphenyl]-n-tridecansäure (73 g) gewonnen, die zunächst aus wässrigem Alkohol umkristallisiert wurde. Nach Umlösen aus Cyclohexan lag der Schmp. bei 68-69°.

(Kö 63) 4.471 mg Substanz, 3.580 mg H₂O, 11.443 mg CO₂
 C₁₉H₂₉ClO₂ (324.9) Ber. C 70.23 H 9.00
 Gef. C 69.84 H 8.96

c) 12-(m-Chlorphenyl)-n-dodecylamin-(1).

70 g obiger Carbonsäure wurden mit 300 ccm konz. Schwefelsäure und 350 ccm thiophenfreiem Benzol bei 50° gerührt und portionsweise innerhalb 4 Stunden mit 40 g Natriumazid versetzt. Nach einer weiteren Stunde goss ich auf Eis und isolierte das basische Produkt wie üblich; 26 g primäres Amin (88% d. Th.) als blassgelbes Öl mit Sdp. 0.002 172°.

d) N-Methyl-12-(m-chlorphenyl)-n-dodecylamin-(1).

Das primäre Amin wurde mit 300 ccm Äthylformiat 12 Stunden gekocht. Beim Einengen blieb die quantitativ gebildete N-Formylverbindung zurück, die nach Umkristallisieren aus Petroläther-Cyclohexan Schmp. 44-45° aufwies.

(Kö.64) 2.920 mg Substanz, 2.520 mg H₂O, 7.530 mg CO₂
 C₁₉H₃₀ClNO (323.9) Ber. C 70.45 H 9.34
 Gef. C 70.37 H 9.65
 4.127 mg Substanz, 0.166 ccm N₂, 25° C, 721 Torr
 Ber. N 4.33 Gef. N 4.37

Die Lösung von 52 g des 12-(m-Chlorphenyl)-n-dodecyl-formamids in 200 ccm abs. Äther liess ich innerhalb 90 Minuten in 300 ccm siedende ätherische, 1m Lithiumaluminiumhydrid-Lösung eintropfen und hielt weitere 5 Stunden unter Rückflusskochen. Nach Hydrolyse führte die Aufarbeitung zu 43 g farblosem Öl mit Sdp. 0.008 170-172° und $n_D^{25} = 1.5011$ (86% d. Th.). Das IR-Spektrum stimmte mit der Erwartung für das sekundäre Amin XXXI überein.

Aus ätherischer Lösung fiel das saure Oxalat, das nach Umlösen aus Methanol glänzende Blättchen vom Schmp. 167-168° bildete.

(Kö 60) 3.723 mg Substanz, 2.940 mg H₂O, 8.570 mg CO₂
C₁₉H₃₂ClN · C₂H₂O₄ (399.9) Ber. C 63.06 H 8.57
Gef. C 62.82 H 8.83
4.778 mg Substanz, 0.148 ccm N₂, 25° C, 722 Torr
Ber. N 3.50 Gef. N 3.37

25. 1, 2, 3, 4-Benzo-5-methyl-5-aza-cycloheptadeca-1, 3-dien (XXXII)

3.00 g 1, 2, 3, 4-Benzo-cyclohexadeca-1, 3-dien-5-on⁵⁸⁾ wurden über das in Pyridin bereitete Oxim-benzolsulfonat in 2.10 g des bei 152-153° schmelzenden Isoxims übergeführt⁵⁹⁾. Das Produkt wurde langsam in die Lösung von 36 mMol LiAlH₄ in 30 ccm Äther eingetragen und setzte sich beim 48stündigen Rückflusskochen zu 1.75 g 1, 2, 3, 4-Benzo-5-aza-cycloheptadeca-1, 3-dien um, das als blassgelbes Öl bei 190° Badtemperatur/0.05 Torr überging.

Die N-Methylierung wurde durch Umsetzen mit wasserfreier Ameisensäure und anschließende Reduktion mit überschüssigem LiAlH₄ erzielt. Das bei 222-230° Badtemperatur/15 Torr übergehende Öl (0.99 g) zeigte im IR die CH-wagging-Banden des p-substituierten Aromaten, keine NH-Schwingung und im Gebiet der CH-Valenzschwingungen die für N-Methyl typische Bande.

(Kö 62) 5.669 mg Substanz, 5.850 mg H₂O, 17.322 mg CO₂
C₁₉H₃₁N (273.5) Ber. C 83.45 H 11.43
Gef. C 83.38 H 11.55
6.552 mg Substanz, 0.278 ccm N₂, 24° C, 720 Torr
Ber. N 5.12 Gef. N 4.62

Mit Pikrinsäure bildete die Ringbase gelbe Spiesse, die nach Umlösen aus Äthanol bei 180° sinterten und sich bei 188-189° unter Schmelzen zersetzten.

II. Cyclisierungen

A. Allgemeine Arbeitstechnik

1. Reaktionen mit Phenyl-lithium

Metallorganische Substanzen zeigen grosse Empfindlichkeit gegenüber Sauerstoff, Kohlendioxyd und Wasser; die Umsetzungen wurden daher in Dreihalskolben mit Rückflusskühler, Rührwerk und Tropftrichter unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt; das Schutzgas wurde durch einen Ansatz im Rührverschluss eingeleitet und verliess die Apparatur durch den Rückflusskühler.

Einer Bombe wurde Lampenstickstoff entnommen und über Kupfer-Silikagel-Masse in einem auf 180° heizbaren Turm ^{6 0)} von letzten Spuren Sauerstoff befreit. Zwei Trockentürme mit Natronkalk- und Phosphorpentoxyd-Füllung absorbierten Kohlendioxyd und Wasser. Von hier gelangte der Stickstoff über einen Verteilungsrechen durch diffusionsarme Spezialschläuche in den Kolben. Eine weitere Zweigleitung führte vom Verteilungsrechen aus über einen dritten Trockenturm zu einer Wasserstrahlpumpe, die es ermöglichte, die Apparatur vor jeder metallorganischen Umsetzung dreimal zu flämmen. Dazu wurden im Vakuum Kolben und Tropftrichter mit fächelnder Flamme erhitzt, erkalten gelassen und dann mit Stickstoff gefüllt. Ein Nebenschlussmanometer und ein Überdruck-Quecksilberventil gestatteten die Kontrolle der Druckverhältnisse. Lösungsmittel und Ausgangssubstanzen liessen sich so im Stickstoffgegenstrom einfüllen.

Um den hohen Anforderungen genügen zu können, musste der Äther sorgfältig getrocknet werden. Er wurde dazu 14 Tage über CaCl_2 aufbewahrt, abfiltriert, mehrmals mit Natriumdraht behandelt und destilliert. In den Vorratsflaschen befand sich der Äther über blankem Natriumdraht.

Darstellung des Phenyl-lithiums: Nach der Vorschrift von JONES und GILMAN ^{6 1)} liess sich eine ätherische Lösung von Phenyl-lithium in 95-98proz. Ausbeute darstellen. In der oben beschriebenen Apparatur wurden 7.4 g Lithiumschnitzel in 125 ml Äther mit der Lösung von 78.5 g Brombenzol in 250 ml Äther tropfenweise versetzt. Die Zugabe erforderte etwa 1 Stunde, wobei durch äussere Kühlung für nur gelinden Rückfluss gesorgt wurde. Nach Abklingen der Spontanreaktion erhitzte ich eine weitere Stunde zum Rückfluss. Die hellgelbe bis rötlich-braune, trübe Lösung drückte ich mit Stickstoff über einen Bausch Glaswolle in eine geflammte Vorratsbürette. Diese besass ein Sedimentkölbchen und eine seitlich angesetzte, feingradierte Bürette. Die Lösung wurde gut durchmischt und der Bodensatz nach Klärung im Kölbchen abgeschlossen. Die Gehaltsbestimmung der Lösung erfolgte durch Hydrolyse eines aliquoten Teiles mit destilliertem Wasser und Titration gegen 0.1 n Salzsäure. Aus dem Vorratsgefäss liessen sich die gewünschten Mengen über die Messbürette entnehmen.

Lithiumbromid-freies Phenyl-lithium stellt man zweckmässig aus Quecksilberdiphenyl ^{6 2)} dar, das man in Äther mit fein verteiltem Lithium zur Reaktion bringt, um die mit Lithiumschnitzeln nötigen langen Reaktionszeiten abzukürzen. Das abgewogene Metall wurde unter Reinstickstoff in Paraffinöl auf 210° erhitzt und mittels des Ultraturrax (Fa. Janke u. Kunkel) fein zerstäubt, bis die Suspension auf 180° abgekühlt war. Nach völligem Erkalten verdrängte ich das Paraffinöl gegen Äther. Dabei bewährte sich eine Hebevorrichtung mit Tropftrichter und Gaseinleitung; die schwereren Lösungsmittel liessen sich so bequem vom Metallpulver abtrennen.

3stündiges Rückflussskochen mit 0,25 Moläquivalenten Quecksilberdiphenyl (100% Li-Überschuss.) führt in guter Ausbeute zu Phenyl-lithium. Die Anlaufzeit der Reaktion wurde notfalls durch Zugabe von einigen ganz blanken Stückchen Lithium abgekürzt. Die Weiterbehandlung erfolgte wie oben, nur war die Selbstentzündung des Lithiumpulvers an der Luft zu beachten. Man zersetzt den Überschuss zweckmässig unter Petroläther durch Zutropfen von Methanol.

2. Reaktionen mit Alkaliamid

Für Reaktionen in organischen Lösungsmitteln wurde das Natriumamid aus käuflichen Suspensionen (Toluol) unter Stickstoff abfiltriert, mit dem jeweiligen Lösungsmittel mehrmals gewaschen und unter dem Solvens abgewogen.

Für Reaktionen in flüssigem Ammoniak wurde das Gas einer Bombe entnommen, über Ätzkali-Trockentürme in den geflammten Reaktionskolben geleitet und dort mittels Kohlensäureschnee im Trichloräthan-Bad kondensiert. Die Apparatur blieb während der Umsetzung stets unter geringem Ammoniaküberdruck. Die benötigte Menge Kalium wurde in kleinen Stückchen eingetragen und jeweils die Abreaktion zur klaren Amidlösung abgewartet; Eisen-III-oxyd bewährte sich dabei als Katalysator. Die Chloraromaten wurden in wenig Äther eingetropft. Nach Ablauf der gewünschten Reaktionszeit zersetzte ich das überschüssige Kaliumamid durch vorsichtige Zugabe von NH_4Cl und liess das Ammoniak bei Raumtemperatur verdampfen.

B. Kinetische Messungen

Reinigung der Substanzen: Das Diäthylamid kochte ich mehrere Stunden über Ätzkali, dann über Lithiumhydrid, von dem ich es über eine Kolonne feinfraktionierte. Durch mehrfache fraktionierte Destillation, direkt vor Gebrauch über Ätzkali, reinigte ich die Chloraromaten (IR-Kontrolle). Die Amine waren teilweise bereits aus den schmelzpunktreinen Oxalaten bereitet worden. Die Einwaage erfolgte möglichst rasch, der Messkolben wurde anschliessend sofort mit Reinstickstoff gefüllt.

Als Reaktionsgefässe dienten Langhalskolben mit seitlich angesetzter, durch einen Glashahn verschliessbaren Gaseinleitung. Der Reaktionskolben wurde durch einen dichten Gummistopfen verschlossen, geflammt und unter geringem Stickstoffüberdruck gehalten. Sorgfältig getrockneter Äther wurde über Natriumdraht in eine geflammte Vorratsbürette destilliert und aus dieser direkt in das Kinetikgefäss abgemessen. Nach Zugabe der berechneten Menge Phenyl-lithium und des Diäthylamins (aus dem thermostatisierten Messkolben mittels Vollpipette überführt) brachte ich die Reaktionslösung während 30 Minuten im Thermostaten auf

$20.00^{\circ} \pm 0.02^{\circ}$, setzte dann - wie beim Diäthylamin beschrieben - die ätherische Lösung des Chloraromaten unter Umschütteln zu und verschloss das Gefäß mit einer elastischen Gummikappe. Diese gestattete die Probenentnahme mittels 10 ccm - Injektionsspritzen (bei 20° geeicht und bis 200° stabil; Gesamtvolumen etwa 200 ccm) ohne eine Öffnung zu hinterlassen. Das Zeitintervall wurde abgelesen, wenn die Hälfte der entnommenen Lösung in 0.5 n Salpetersäure eingespritzt war. Nach Verdunsten des Äthers wurde mit 0.1 n Silbernitrat-Lösung potentiometrisch titriert. Die Anordnung mit Ag/AgCl-Elektroden, Rührwerk und pH-Meter der Fa. Püsl, München ermöglichte rasche Potentialablesung. Der Äquivalenzpunkt liess sich durch rechnerische Ermittlung des steilsten Potentialanstiegs bestimmen.

Allmähliche Diffusion des Äthers durch die Gummikappe begrenzte die Reaktionszeit auf maximal 8-10 Stunden.

Bei Auswertung der Messpunkte musste ein geringer Cl^- - Blindwert berücksichtigt werden, der auf den HgCl_2 -Gehalt des verwendeten Quecksilberdiphenyls zurückgeht.

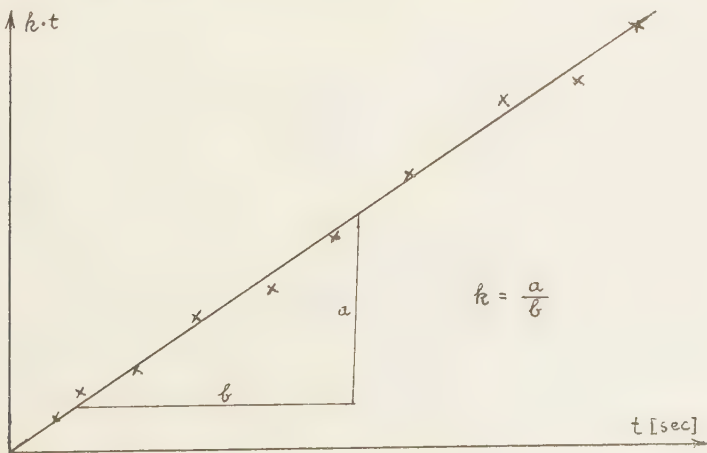
Die Berechnung der RG-Konstanten erfolgte nach

$$kt = 2.303 \lg \frac{\text{ArCl}_0}{\text{ArCl}_0 - x}$$

ArCl_0 = Äquivalente eingesetzter Chloraromat

x = Äquivalente freigesetztes Chlorid

Aus 8-10 Werten wurde graphisch das Mittel gebildet und aus der Steigung der resultierenden Geraden die RG-Konstante bestimmt.



C. Ausführung der Infrarot-Analysen

Da Cyclisierungsprodukte und Ausgangssubstanzen luftempfindlich sind, (Auto-oxydation und Carbonatbildung) wurden sie bis zur Durchführung der Messungen in stickstoffgefüllten Schlifffläschchen im Eisschrank aufbewahrt. Direkt vor der Messung wurden 80-150 mg in geeichte 2 bzw. 5 ccm Messkölbchen eingewogen, diese bis zur Marke mit Cyclohexan aufgefüllt und die Lösung mit einer Injektionsspritze in die 0,2 mm Natriumchlorid-Fixküvette übergeführt. Die Aufnahme der Spektren erfolgte mit dem Leitz-Doppelstrahlspektrographen unter Lösungsmittelkompensation. Als Solvens bewährte sich Cyclohexan aufgrund seines guten Lösungsvermögens und der Lage seiner Absorptionsmaxima. In einigen Fällen wurde der Gehalt an Ringschlussprodukt zusätzlich aus Tetrachlorkohlenstoff-Lösung bestimmt. Da teilweise Dreistoffgemische vorlagen und die Eichkurven ausserdem nicht immer linear verliefen, musste ich häufig mit Testgemischen arbeiten. Aus der Intensität der spezifischen Banden liess sich die ungefähre Zusammensetzung der Analyse abschätzen. Sie wurde in künstlichen Gemischen aus den reinen Vergleichssubstanzen weitmöglich angenähert oder eingegrenzt.

Zur Auswertung eigneten sich vor allem die für den Substitutionstyp des aromatischen Kerns charakteristischen Banden im CH-wagging-Gebiet sowie gerade bei den Heterocyclen die durch Gerüstschwingungen verursachten Absorptionsmaxima.

Die Methode sei an Beispielen ausgeführt:

1) Versuch 20 der Tabelle 3, Seite 13.

Gesamtdestillat: 1043 mg

Einwaage: 102.0 mg/2 ccm Cyclohexan

Testeinwaage: 55.0 mg Methylindolin (V) + 57.8 mg o-Chlorphenäthyl-methylamin (II)

	V		II	
	7.25 μ	8.20 μ	14.03 μ	9.50 μ
Anal. -Extinkt.	0.1895	0.166	0.330	0.2785
Test-Extinkt.	0.200	0.177	0.357	0.291
Ber. mg	52.1	51.5	51.0	55.3

Gehalt: 51.5 mg V, 55.3 mg II

Ber. auf 1043 mg: 515 mg (39% d. Th.) V, 563 mg (33% d. Th.) II

Eine Parallelbestimmung ergab: 500 mg (38% d. Th.) V, 567 mg (34% d. Th.) II

2) Versuch 12, Tab. 10, Seite 26.

3. 29 g Gesamtdestillat

Einwaage: 134.5 mg/2 ccm.

Aus der linearen Eichkurve der Reinsubstanz für 14.04 μ berechnet sich ein Gehalt von 135 mg Dimethyl-indazolin. Fremdbanden (z. B. die des Ausgangsmaterials XXVI) sind nicht mehr zu erkennen. 3.29 g entsprechen 67% d. Th. .

D. Ringschlussreaktionen

Aus der Vielzahl der Versuche seien hier nur einige charakteristische näher beschrieben, um Arbeitstechnik und Methode der Aufarbeitung zu zeigen.

1. N-Methyl-indolin

a) Isolierung des N-Methyl-indolins.

In die unter Rückfluss siedende Lösung von 3.11 g N-Methyl-2-(m-chlor-äthylamin)-(I) (18.4 mMol) in 100 ccm abs. Äther wurden unter den oben beschriebenen Bedingungen der metallorganischen Umsetzungen innerhalb 3 Stunden 40 mMol Phenyl-lithium in 50 ccm Äther eingetropft. Beim weiteren 6stündigen Kochen schied sich aus der orangebraunen Lösung ein farbloser Niederschlag, vermutlich Lithiumchlorid, aus. Nach Hydrolyse mit 2n HCl wurde die Ätherphase mehrmals mit Salzsäure ausgeschüttelt. Aus den sauren Auszügen wurde mit Natronlauge-Äther das Amin isoliert und fraktioniert: 1.20 g farbloses Öl mit Sdp.₁₂ 85°. Das Pikrat schmolz bei 165° (Lit. ³⁷⁾ 164-165°), das Oxalat bei 103° (Lit. ³⁰⁾ 104-105°); beide gaben mit authentischen Präparaten (s. S. 32) keine Depression. Das Pikrat wurde analysiert.

(Kö 8) 4.229 mg Substanz, 7.745 mg CO₂, 1.538 mg H₂O
C₉H₁₁N · C₆H₃N₃O₇ (362.3) Ber. C 49.74 H 3.90
Gef. C 49.98 H 4.07

b) Versuch Nr. 9:

Die gerührte Lösung von 3.40 g I (20 mMol) und 4.00 g reinem Diäthylamin (54 mMol) in 500 ccm Äther wurde am Rückflusskühler gekocht. Durch einen Tropftrichter, der ebenfalls mit der Stickstoffleitung verbunden war, liess ich innerhalb 6 Stunden 60 mMol Phenyl-lithium (LiBr-haltig) in 65 ccm Äther zufließen. Nach weiterem halbstündigem Rückflusskochen wurde mit 2n HCl hydrolysiert und wie oben aufgearbeitet. Aus 3.30 g Rohbase gingen bei 100-170° Badtemperatur/12 Torr 1.89 g Basen im Mikrokölbchen über, die laut IR-Analyse

1. 46 g V (55% d. Th.) und 0. 251 g VI (9% d. Th.) enthielten. Aus dem Destillationsrückstand liessen sich bei 120-200°/0. 005 Torr 0. 36 g eines zähen, gelben Öls übertreiben. Das IR-Spektrum war mit einem Gemisch von N-Methyl-2-(o-diäthylamino-phenyl)-äthylamin und dem m-Isomeren vereinbar.

Die Bestimmung des sekundären Amins I erfolgte mittels der spezifischen Bande bei 12. 86 μ , N-Methyl-indolin V wurde bei 7. 25 μ , 8. 20 μ und 14. 03 μ , das Reduktionsprodukt VI bei 14. 38 μ vermessen.

c) Versuch Nr. 13

1. 17 g Kalium wurden in 300 ccm flüssigem Ammoniak gelöst und mit etwas Fe₂O₃ in Kaliumamid übergeführt. Beim Eintropfen von 10 mMol I in 10 ccm Äther innerhalb 30 Minuten färbte sich die Lösung tiefbraun. Nach 9 Stunden Rühren bei -35° wurde mit Äther-Methanol behandelt und nach dem Verdampfen des Ammoniaks wie oben aufgearbeitet. Bis 200° Badtemperatur/25 Torr gingen aus dem Mikrokölbchen 0. 80 g blassgelbes Amin über. Dieses bestand laut IR-Analyse aus 514 $\pm$ 15 mg V, 113 $\pm$ 4 mg I und 93 $\pm$ 5 mg VI.

d) Versuch Nr. 15

Die Suspension von 5. 0 g Natriumhydrid in 200 ccm siedendem Anisol versetzte ich während 0. 5 Stunden mit der Lösung von 1. 70 g (10 mMol) I in 500 ccm Anisol. Nach 25stündigem gelindem Sieden unter mechanischem Rühren isolierte ich wie oben die Rohbasen. Von 820 mg gingen 749 mg im Mikrokölbchen von 100-170° Badtemperatur/13 Torr über. Laut IR-Analyse enthielten sie 412 mg V (31% d. Th.) und 42 mg VI (2. 5% d. Th.).

e) Versuch Nr. 19, Tab. 3

Die ätherische Lösung von 1. 70 g II (10 mMol) in 400 ccm Äther wurde mit 30 ccm einer ätherischen 1-mol. Phenyllithium-Lösung versetzt und 48 Stunden unter Rückfluss gekocht. Bei der sauren Hydrolyse der gelben Reaktionslösung wurde geringe Harzabscheidung beobachtet. Die Aufarbeitung gab 1. 13 g Rohamin und bei der Destillation aus dem Mikrokölbchen zwischen 100 und 165° Badtemperatur/12 Torr 769 mg Base, die laut Infrarot-Analyse 695 $\pm$ 12 mg V (52% d. Th.) ergaben. Die Werte für das N-Methyl-(o-chlorphenyl)-äthylamin (II) (spez. Absorption bei 9. 50 μ) und das chlorfreie Amin VI lagen innerhalb der Fehlergrenze.

Aus 2.00 g blankem Kalium wurde in 300 ccm flüssigem Ammoniak wie üblich Kaliumamid bereitet. In die gerührte Lösung liess ich innerhalb 30 Minuten 2.46 g N-(3-(m-Chlorphenyl)-propyl)-anilin XVI (10 mmol) in 30 ccm abs. Äther eintropfen. Nach 10 Stunden Rühren unter Sauerstoff- und Feuchtig-

keitsausschluss bei -35° wurde hydrolysiert und nach Abdampfen des Ammoniaks in Äther aufgenommen. Bei $150-220^{\circ}$ Badtemperatur/0.002 Torr wurden aus dem Mikrokölbchen 1.31 g eines blassgelben, teilweise erstarrenden Öls übergetrieben. Das IR-Spektrum zeigte nicht nur qualitativ die charakteristischen Banden des N-Phenyl-tetrahydrochinolins (XVIII), sondern ermöglichte auch dessen quantitative Bestimmung. Dazu wurde die Extinktion einer ca. 5proz. Lösung in Cyclohexan bei $1380/\text{cm}$ (7.25μ) in der 0.2 mm Steinsalz-Fixküvette mit der von Testlösungen bekannten Gehalts verglichen. Das Destillat enthielt 490 mg XVIII, was 23% d. Th. entspricht. Das nicht umgesetzte Amin XVI wurde mittels IR-Bande bei $778/\text{cm}$ (12.87μ) bestimmt.

Zur Isolierung von XVIII wurde das destillierte Basengemisch des Versuchs Nr. 2 mit p-Toluol-sulfochlorid in Pyridin behandelt. Das nicht angegriffene XVIII liess sich aus dem Mikrokölbchen bei $150-180^{\circ}$ Badtemperatur/9Torr als blassgelbes Öl übertreiben. Das IR-Spektrum war identisch mit dem des authentischen Präparates. Die UV-Absorption von XVIII ist gegenüber der des Diphenylamins bathochrom verschoben. $\lambda_1 = 208 \text{ m}\mu$ mit $\epsilon_1 = 4250$; $\lambda_2 = 296 \text{ m}\mu$ mit $\epsilon_2 = 4110$.

b) Versuch Nr. 4, Tab. 7.

In die siedende Lösung von 5.84 g N-Phenyl-3-(o-chlorphenyl)-propylamin-(I) (20 mMol) und 0.80 mMol Piperidin in 440 ccm abs. Äther wurden 60 mMol Phenyl-lithium in 60 ccm Äther eingetragen und unter den beim Arbeiten mit metallorganischen Verbindungen üblichen Vorsichtsmassregeln 100 Stunden unter Rückfluss gekocht. Die braune Lösung, aus der sich ein heller Bodenkörper abgeschieden hatte, wurde hydrolysiert. Aus dem Rohprodukt gingen bei $155-200^{\circ}$ /0.05 Torr 4.37 g eines schwachgefärbten Öls über, das ohne weitere Reinigung der quantitativen IR-Analyse unterworfen wurde. Neben 1.08 g XVIII (26% d. Th.) liessen sich mittels der charakteristischen Bande bei $1051/\text{cm}$ (9.51μ) 1.15 g des Ausgangsamins nachweisen.

5. N-Methyl-phenmorpholin

a) Versuch Nr. 5, Tab. 8.

3.71 g N-Methyl-2-(m-chlorphenoxy)-äthylamin (XXI a) wurden mit 40 mMol Phenyl-lithium in 400 ccm Äther 10 Stunden unter Rückfluss gekocht und anschliessend 4 Tage bei Raumtemperatur belassen. Die Aufarbeitung des basischen Produkts erfolgte unbeschadet einer Harzabscheidung bei der Hydrolyse und gab bei $120-200^{\circ}$ Badtemperatur/10 Torr 0.91 g rohes Amin. Die IR-Analyse des Rohprodukts (3-6proz. Lösung in Cyclohexan, 0.2 mm Schichtdicke) stützte sich auf die Absorptionsbanden bei 744 und $810/\text{cm}$ (12.34 und 13.45μ) für N-Methyl-

phenmorpholin (XXII) und die bei 678, 761, 772 und 939/cm (10.66, 12.95, 13.12 u. 14.73 μ) für XXI a. Der Vergleich mit künstlichen Mischungen wies auf 0.81 g XXII (27% d. Th.) und 0.14 g XXI a (4% d. Th.).

Anschliessend wurde das sekundäre Amin aus dem Rohprodukt durch Behandlung mit Acetanhydrid abgetrennt und das tertiäre Amin aus dem Mikrokölbchen gegen 130°/12 Torr übergetrieben. Das Pikrat zeigte Schmp. 145° (Äthanol) und das Pikrolonat Schmp. 164-165°, ohne Depression mit Präparaten aus authentischem N-Methyl-phenmorpholin.

b) Versuch Nr. 9, Tab. 8.

Zur Sicherung der o-Chlorphenol-Ausbeute wurde der Versuch in etwas grösserem Masstab wiederholt. Zu 10 g N-Methyl-2-(o-chlorphenoxy)-äthylamin (XXIII) (54 mMol) in 200 ccm siedendem Äther wurden innerhalb 3 Stunden 65 ccm einer ätherischen 0.99-mol. Phenyl-lithium-Lösung zugetropft, wobei sich ein weisser Niederschlag ausschied; die überstehende Lösung färbte sich beim Aufbewahren über Nacht blassrot. Nach saurer Hydrolyse wurde ausgeäthert und der Ätherextrakt mit 2n NaOH ausgezogen. Daraus wurden 6.0 g o-Chlorphenol mit Sdp. 175-177° isoliert, 92% d. Th. entsprechend. Die Identifikation erfolgte über die o-Chlorphenoxy-essigsäure mit Schmp. 145°.

6. Versuch zur Cyclisierung von N-Phenyl-2-(m-bromphenoxy)-äthylamin

Zu 2.92 g (10 mMol) der Anilinverbindung in 400 ccm siedendem Äther tropfte ich während 8 Stunden 20 ccm 1-mol. Phenyl-lithium-Lösung. Das Reaktionsgemisch war nach weiterem 12stündigem Stehen bei Raumtemperatur dunkelbraun gefärbt. Nach Hydrolyse mit 5n HCl liess sich ein Gemisch von Phenol und m-Bromphenol (insgesamt 311 mg) isolieren (destillative Trennung, FeCl₃-Reaktion und Bromnachweis durch Lassaigne-Aufschluss). Der saure Extrakt wurde mit Alkali/Äther behandelt und ergab 2.53 g Ausgangssamen zurück (87%).

Die Anilinderivatbildung kam also aus den oben (S. 22) erwähnten Gründen nicht zum Zuge, als Ausweichreaktion trat wie beim N-Methyl-2-(o-chlorphenoxy)-äthylamin Ätherspaltung ein, die hier in geringem Masse von Bromeliminierung begleitet war.

7. N, N'-Dimethyl-tetrahydrochinoxalin

a)

1.99 g N-(m-Chlorphenyl)-N, N'-dimethyl-äthylendiamin (XXIV) (10 mMol) in 40 ccm Äther wurden innerhalb 30 Minuten in die siedende Suspension von 2.0 g gepulvertem Natriumamid in 400 ccm abs. Äther eingetropft. Beim weiteren 10stündigen Rückflusskochen färbte sich das Reaktionsgemisch tief rotbraun. Nach Hydrolyse und Aufarbeitung wurden bei 135-200° Badtemperatur/18 Torr aus dem Mikrokölbchen 2.11 g rohes Amin übergetrieben. Die quantitative IR-Analyse erfolgte in ca. 5proz. Lösung in Cyclohexan bei 0.2 mm Schichtdicke und bediente sich der Banden 730 und 1056/cm (9.48 u. 13.70 μ) für den Heterocyclus XXV sowie 757, 830 und 990/cm (13.20, 12.04 u. 10.10 μ) für XXIV: 0.61 g XXV ($38 \pm 3\%$) und 0.82 g Ausgangsamin XXIV ($41 \pm 2\%$) (bezogen auf verbrauchtes XXIV beträgt die Ausbeute an XXV 64% d. Th.).

Anschliessend wurde das Amingemisch acetyliert und die tertiäre Base XXV bei der Destillation mit der ersten Fraktion abgetrennt. Das aus Äther gefällte N, N'-Dimethyl-tetrahydrochinoxalin-pikrat vom Schmp. 128-129° ist recht empfindlich und wurde nach Trocknen bei Raumtemperatur analysiert.

(Kö 25) 3.021 mg Substanz, 5.459 mg CO₂, 1.200 mg H₂O
 $C_{10}H_{14}N_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (391.4) Ber. C 49.10 H 4.38
 Gef. C 49.31 H 4.44
 3.807 mg Substanz, 0.608 ccm N₂, 24° C, 723 Torr
 Ber. N 17.90
 Gef. N 17.46

Es schmolz im Gemisch mit dem Pikrat des Vergleichspräparats ohne Depression. Auch die IR-Spektren beweisen die Identität beider Substanzen.

b)

Eine zweite Cyclisierung mit 2.0 g Natriumamid in 400 ccm Äther lieferte nach 15 Stunden Kochen und 40 Stunden bei Raumtemperatur 42% XXV und 21% XXIV (IR-Analyse).

8. N, N'-Dimethyl-indazolin

a) Versuch Nr. 12, Tab. 10.

Ich liess 6.16 g (33.3 mMol) 1-(m-Chlorbenzyl)-1,2-dimethyl-hydrazin (XXVI) innerhalb 20 Stunden in die siedende Lösung von 75 mMol Phenyl-lithium in 1500 ccm Äther einropfen und hydrolysierte nach weiterem 40stündigem Rückflusskochen die rote Lösung mit verdünnter HCl. Nach Alkalischemachen der

sauren Phase wurden die Basen gründlich ausgeäthert und destilliert: 3.29 g farbloses Öl vom Sdp.₁₂ 90-92°. Bei der IR-Bestimmung mittels der Bande 712/cm (14.04 μ), die mit Testkonzentrationen eines Reinstpräparats eine lineare Eichkurve gab, erwies sich vorstehendes Produkt als 100proz. reines Dimethylindazolin (XXVII). Das Präparat erstarrte im Kühlschrank, färbte sich an der Luft rotbraun und schied Krusten des Carbonats ab.

(Kö 47) 5.290 mg Substanz, 3.965 mg H₂O, 14.138 mg CO₂
 C₉H₁₂N₂ (148.2) Ber. C 72.93 H 8.16
 Gef. C 72.93 H 8.39
 3.341 mg Substanz, 0.577 ccm N₂, 23° C, 722 Torr
 Ber. N 18.91
 Gef. N 18.92

Das Pikrat zeigte nach Umlösen aus Methanol Schmp. 123-124°.

(Kö 45) 4.400 mg Substanz, 0.739 ccm N₂, 24° C, 723 Torr
 C₉H₁₂N₂ · C₆H₃N₃O₇ (377.3) Ber. N 18.56 Gef. N 18.36

Im Gemisch mit dem Pikrat des authentischen Präparats schmolz es ohne Depression.

b) Versuch 13, Tab. 10.

1.85 g (10 mMol) XXVI und 1.00 g (14 mMol) Diäthylamin wurden mit 40 mMol Phenyl-lithium in 400 ccm Äther 40 Stunden auf 35° erwärmt. Bei Aufarbeitung wie oben schieden sich reichliche Mengen harzartiger Stoffe ab. 320 mg Rohbase gingen bei 130-200° Badtemperatur/15 Torr im Mikrokölbchen über. Die IR-Analyse wies auf 185 mg XXVII (12% d. Th.). Die Banden des Ausgangsmaterials (9.30 u. 12.82 μ) waren nicht mehr zu erkennen.

9. N-Methyl-1-aza-2,3-benzo-cycloocten-(2)

a) 6.34 g des Seite 42 beschriebenen Amingemischs mit 22.6 mMol der chlorhaltigen Verbindung XXVIII wurden in 200 ccm Äther gelöst und innerhalb 100 Stunden in die siedende Lösung von 105 mMol Phenyl-lithium in 1800 ccm Äther eingetropt und weitere 15 Stunden am Rückflusskühler gekocht. Im Anschluss an die saure Hydrolyse wurden die Basen mit Alkali-Äther aufgearbeitet. Die im Mikrokölbchen bei 130-200° Badtemperatur/16 Torr übergehenden 2.92 g Rohbasen (ein blassgelbes Öl) wurden unmittelbar der IR-Analyse unterworfen (5proz. Lösung in Cyclohexan, 0.2 mm Schichtdicke), wobei sich die Banden bei 1179 und 1390/cm (8.49 u. 7.77 μ) als ausreichend spezifisch für die Ringbase XXIX erwiesen. Der Gehalt von 2.64 $\pm$ 0.08 g entspricht 67% d. Th.

Bei der Fortsetzung der Destillation des Rohprodukts gingen bei 140-200° Badtemperatur/0.005 Torr 2.05 g eines zähen gelben Öls über, in welchem ich das Ergebnis einer Phenyl-lithium-Anlagerung an das intermediäre Arin vermute. Das CH-wagging-Gebiet des IR zeigt nämlich die Banden für Benzolmono- sowie vermutlich o- und m-Disubstitution; auch die Stickstoffanalyse stützt diese Vermutung.

(Kö 49) 3.618 mg Substanz, 0.195 ccm N₂, 26° C, 718 Torr
 $C_{18}H_{23}N$ (253.4) Ber. N 5.54 Gef. N 5.81

Zur Isolierung der reinen Ringbase XXIX wurde obiges Rohamin mit Acetanhydrid in Benzol gekocht, die tertiäre Base abgetrennt und erneut bei 130-150°/15 Torr aus dem Mikrokölbchen übergetrieben: Farbloses Öl mit $n_D^{25} = 1.5404$.

(Kö 44) 4.527 mg Substanz, 4.000 mg H₂O, 13.584 mg CO₂
 $C_{12}H_{17}N$ (175.3) Ber. C 82.21 H 9.77
 Gef. C 81.89 H 9.89
 3.881 mg Substanz, 0.291 ccm N₂, 28° C, 723 Torr
 Ber. N 7.99 Gef. N 8.09

Das Pikrat von XXIX liess sich aus Äthanol umkristallisieren und zersetzte sich bei 171-172° nach Sintern bei 170°.

(Kö 46) 3.810 mg Substanz, 0.488 ccm N₂, 25°C, 722 Torr
 $C_{12}H_{17}N \cdot C_6H_3N_3O_7$ (404.4) Ber. N 13.86 Gef. N 13.93

b) Bei einem weiteren Cyclisierungsversuch wurden 2.11 g rohes XXVIII und 0.20 g Piperidin in 500 ccm siedendem Äther mit 15 mMol Phenyl-lithium versetzt; innerhalb 20 Stunden wurden weitere 20 mMol Phenyl-lithium eingetropft. Die Aufarbeitung nach insgesamt 60 Stunden bei Siedetemperatur ergab 33% d. Th. XXIX.

10. Versuche zur Cyclisierung von N-Methyl-12-(m-chlorphenyl)-n-dodecylamin

a) 9.30 g des sekundären Amins XXXI (30 mMol) in 200 ccm Äther liess ich innerhalb 80 Stunden in die siedende Lösung von 100 mMol Phenyl-lithium in 3 l Äther eintropfen. Nach erneuter Zugabe von 60 mMol Phenyl-lithium wurde weitere 25 Stunden rückflussgekocht. Die Hydrolyse war mit Harzabscheidung verbunden. Aus dem ätherlöslichen Basenanteil (5.72 g) gingen bei 150-205° Badtemperatur/0.005 Torr 3.42 g im Mikrokölbchen über. Das IR-Spektrum des Destillats zeigte neben den Banden des Ausgangsmaterials 2 neue bei 770 und 850/cm (13.00 u. 11.77 μ). Die Behandlung mit Acetanhydrid in Benzol ergab, dass das Destillat kein tertiäres Amin enthielt.

b) 30 mMol XXXI wurden in 3 l Äther unter den üblichen Vorsichtsmassregeln mit 30 mMol Phenyl-lithium umgesetzt; in die siedende Lösung wurden innerhalb 120 Stunden weitere 60 mMol Phenyl-lithium in Äther eingetropft. Nach Zugabe einer dritten Charge von 30 mMol wurde nochmals 40 Stunden unter Rückfluss gekocht, die gelbe Lösung sauer hydrolysiert und der Äther abdestilliert. Aus dem mit Alkali versetzten Rückstand wurden mit Benzol 4.94 g Hochvacuumdestillierter Rohbase isoliert, die im IR-Spektrum u. a. die Banden von XXXI zeigte. Nach Behandeln mit Acetanhydrid wurde in Petroläther aufgenommen; an 5n HCl gab diese Lösung keine Base ab. Auch hier hatte sich offensichtlich kein tertiäres Amin gebildet.

Literaturverzeichnis

- 1) J. Meisenheimer, Liebigs Ann. Chem. 323, 205 (1902)
- 2) J. F. Bunnett und R. E. Zahler, Chem. Reviews 49, 273 (1951)
- 3) a) J. D. Roberts, H. E. Simmons, L. A. Carlsmith und C. W. Vaughan, J. Amer. chem. Soc. 75, 3290 (1953); b) J. D. Roberts, D. A. Semenow, H. E. Simmons und L. A. Carlsmith, ebenda 78, 601 (1956)
- 4) E. F. Jenny und J. D. Roberts, Helv. chim. Acta 38, 1248 (1955)
- 5) R. Huisgen und H. Rist, Naturwissenschaften 41, 358 (1954); Liebigs Ann. Chem. 594, 137 (1955)
- 6) a) G. Wittig und L. Pohmer, Angew. Chemie 67, 348 (1955); Chem. Ber. 89, 1334, (1956) b) G. Wittig und R. Ludwig, Angew. Chem. 68, 40 (1956)
- 7) A. Lüttringhaus und D. Ambros, Chem. Ber. 89, 463 (1956) s. a. A. Lüttringhaus und K. Schubert, Naturwissenschaften 42, 17 (1955)
- 8) A. T. Bottini und J. D. Roberts, J. Amer. chem. Soc. 79, 1458 (1957)
- 9) J. F. Bunnett und T. K. Brotherton, J. Amer. chem. Soc. 78, 155 (1956); b) loc. cit. 6265
- 10) J. Sauer, R. Huisgen und A. Hauser, Chem. Ber. 91, 1461 (1958)
- 11) Dissertation J. Sauer, Universität München 1957; a) R. Huisgen und J. Sauer, im Druck. b) R. Huisgen, J. Sauer und A. Hauser, Angew. Chemie 69, 267 (1957)
- 12) C. K. Ingold und G. W. King, J. chem. Soc. (London), 1954, 2991
- 13) G. E. Hall, R. Piccolini und J. D. Roberts, J. Amer. chem. Soc. 77, 4540 (1955)
- 14) H. Gilman und R. D. Gorsich, J. Amer. chem. Soc. 78, 2217 (1956)
- 15) J. Ehrlich, J. Amer. chem. Soc. 70, 2286 (1948); K. E. Hamlin und A. W. Weston, ebenda 71, 2210 (1949); F. F. Blicke und C. -J. Lu, ebenda 74, 3933 (1952)
- 16) a) H. Gilman, N. N. Crounse, S. P. Massie, R. A. Benkeser und S. M. Spatz, J. Amer. chem. Soc. 67, 2106 (1945); b) R. A. Benkeser und C. E. DeBoer, J. org. Chemistry 21, 281 (1956); c) H. S. Mosher und E. J. Blanz, ebenda, 445 (1957)
- 17) B. F. Hrutfiord und J. F. Bunnett, J. Amer. chem. Soc. 80, 2021 (1958) bedienen sich in einer jüngst erschienenen Mitteilung des Systems Natriumamid/flüss. Ammoniak für analoge intramolekulare Substitutionen.
- 18) F. Hein und H. Schramm, Z. physik. Chem. A 151, 234 (1930)
- 19) G. Wittig, F. J. Meyer und G. Lange, Liebigs Ann. Chem. 571, 184 (1951)
- 20) G. Wittig, R. Ludwig und R. Polster, Chem. Ber. 88, 294 (1955); G. Wittig und F. Bickelhaupt, ebenda 91, 865 (1958)
- 21) R. E. Wright und F. W. Bergstrom, J. org. Chemistry 1, 179 (1936)
- 22) a) V. Merz und W. Weith, Ber. dtsch. chem. Ges. 6, 1511 (1873); b) O. Kym, J. pr. Chem. (2) 51, 325 (1895); c) C. Haeussermann und E. Bauer, Ber. dtsch. chem. Ges. 32, 1912 (1899); d) C. Haeussermann, ebenda 33, 939 (1900); 34, 38 (1901); e) F. Scardiglia und J. Roberts, J. org. Chemistry 23, 629 (1958)

- 23) M. S. Kharasch und H. C. Brown, J. Amer. chem. Soc. 61, 2142 (1939)
- 24) J. Kenner und F. Witham, J. chem. Soc. (London) 119, 1452 (1921)
- 25) H. Franzen und I. Rosenberg, J. prakt. Chem. (2) 101, 333 (1921)
- 26) J. P. Human und J. A. Mills, J. chem. Soc. (London) 1948, 1457
- 27) J. Meisenheimer, P. Zimmermann und U. v. Kummer, Liebigs Ann. Chem. 446, 205 (1926)
- 28) a) S. Gabriel und M. Herzberg, Ber. deutsch. chem. Ges. 16, 2036 (1883);
b) F. Mayer, H. Philips, F. W. Ruppert und A. T. Schmidt, ebenda 61, 1966 (1928)
- 29) K. T. Potts und J. E. Saxton, J. chem. Soc. (London) 1954, 2641
- 30) M. Wenzing, Liebigs Ann. Chem. 239, 246 (1887)
- 31) A. Bäschler und B. Napieralski, Ber. deutsch. chem. Ges. 26, 1903 (1893)
- 32) G. Barger und A. J. Ewins, J. chem. Soc. (London) 97, 2253 (1910)
- 33) P. W. Clutterbuck und J. B. Cohen, J. chem. Soc. (London) 123, 2507 (1923)
- 34) J. v. Braun, Ber. deutsch. chem. Ges. 43, 3209 (1910)
- 35) Vgl. J. Meisenheimer und J. Dodonow, Liebigs Ann. Chem. 385, 134 (1911);
E. Späth und A. Kolbe, Mh. Chem. 43, 469 (1922)
- 36) J. W. Brühl, Z. phys. Chem. 22, 373 (1897)
- 37) O. Carrasco, Gazz. chim. ital. 38, II, 301 (1908)
- 38) C. Moureu und R. Chaux, Org. Syntheses, Coll. Vol. I, 166
- 39) F. Mayer, L. v. Zütphen und H. Philipps, Ber. deutsch. chem. Ges. 60, 858, (1927)
- 40) A. Scheufelen, Liebigs Ann. Chem. 231, 152, (1885)
- 41) H. E. Ungnade und E. F. Orwoll, Org. Syntheses, Coll. Vol. III, 130
- 42) C. S. Marvel und A. L. Tannenbaum, Org. Syntheses, Coll. Vol. I, 435
- 43) W. A. Jacobs und M. Heidelberger, J. Amer. chem. Soc. 39, 2190 (1917)
- 44) H. L. Wheeler und B. Barnes, Amer. chem. J. 20, 560 (1898)
- 45) L. Knorr, Ber. deutsch. chem. Ges. 32, 732 (1899)
- 46) O. C. M. Davis, J. chem. Soc. (London) 95, 1397 (1909)
- 47) A. Pictet und P. Crepieux, Ber. deutsch. chem. Ges. 21, 1106 (1888)
- 48) J. v. Braun, K. Heider und E. Müller, Ber. deutsch. chem. Ges. 50, 1637 (1917)
- 49) V. Merz und C. Ris, Ber. deutsch. chem. Ges. 20, 1190 (1887); G. R. Ramage und
G. Trappe, J. chem. Soc. (London) 1952, 4406
- 50) K. Kränzlein und P. Ochwat, Friedländer 16, 556 (1931)
- 51) G. Schäfer und N. Schwan, J. prakt. Chem. (2) 51, 180 (1895)
- 52) Org. Syntheses, Coll. Vol. II, 208
- 53) C. Harries und T. Haga, Ber. deutsch. chem. Ges. 31, 56 (1898)
- 54) K. v. Auwer und M. Duesberg, Ber. deutsch. chem. Ges. 53, 1179 (1920)
- 55) C. S. Marvel und A. L. Tannenbaum, J. Amer. chem. Soc. 44, 2645 (1922)
- 56) P. D. Gardner, L. Radd und G. R. Haynes, J. Amer. chem. Soc. 78, 3425 (1956)
- 57) R. H. Isger, J. Ugo, H. Stade und E. Rauenbusch, Liebigs Ann. Chem. 586, 30, (1954)

- 58) R. Huisgen, W. Rapp, I. Ugi, H. Walz und I. Glogger, Liebigs Ann. Chem. 586,
52 (1954)
- 59) Dissertation I. Ugi, Univ. München 1954, S. 133
- 60) H. Lux, Anorgan. Experimentierkunst, 61; Leipzig 1954
- 61) R. G. Jones und H. Gilman, Org. Reactions VI, 353 (1951)
- 62) Eine Variante der Vorschrift von W. Schlenk und J. Holtz, Ber. dtsh. chem.
Ges. 50, 262 (1917)
- 63) H. Gilman und S. Avakian, J. Amer. chem. Soc. 67, 349 (1945)
- 64) H. Gilman und F. Nobis, J. Amer. chem. Soc. 67, 1479 (1945)
- 65) A. Martin, Chem. Abstracts 41, 952 (1947)
- 66) R. A. Benkeser und R. G. Severson, J. Amer. chem. Soc. 71, 3838 (1949)
- 67) S. Urner und F. W. Bergstrom, J. Amer. chem. Soc. 67, 2108 (1945)
- 68) H. Gilman und R. H. Kyle, J. Amer. chem. Soc. 70, 3945 (1948)
- 69) H. Gilman, R. H. Kyle und R. A. Benkeser, J. Amer. chem. Soc. 68, 143, (1946)
- 70) H. Gilman und H. W. Melvin jr., J. Amer. chem. Soc. 72, 995 (1950)



Lebenslauf

Am 22. 5. 1933 wurde ich in Reichenberg/Sudetenland als Sohn des Apothekers Georg König und seiner Ehefrau Olga, geb. Neumann geboren. Ab 1. September 1939 besuchte ich in meiner Heimatstadt die Volksschule, ab September 1943 das Gymnasium. Nach der Zwangsaussiedlung im August 1945 erhielt ich meine Ausbildung an den Oberrealschulen in Zeitz/Sachsen, Eisenberg/Thüringen und an der Klenze-Oberrealschule in München, an der ich am 17. Juli 1951 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1951/52 begann ich das Studium der Chemie an der Universität München. Am 22. 5. 1954 bestand ich die Diplom-Vorprüfung, am 13. 1. 1956 die Diplom-Hauptprüfung für Chemiker. Seit dieser Zeit war ich unter Anleitung von Prof. Dr. R. Huisgen mit der Anfertigung meiner Diplom- und Doktorarbeit beschäftigt. Am 1. September 1958 wurde ich mit der Verwaltung einer wissenschaftlichen Assistentenstelle betraut.

CHAPTER I

The first part of the history of the world is the history of the human race. It is a history of the progress of the human mind, of the growth of human knowledge, of the development of human civilization. It is a history of the human race, of the human mind, of the human knowledge, of the human civilization.

The second part of the history of the world is the history of the human race. It is a history of the progress of the human mind, of the growth of human knowledge, of the development of human civilization. It is a history of the human race, of the human mind, of the human knowledge, of the human civilization.

